

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N°
1008

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Denise, Juliette PROD'HOMME

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 29 Mai 1924, à BOURGES (Cher)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA RÉSISTANCE DES FIÈVRES TYPHOIDES
AU CHLORAMPHENICOL

Président : Monsieur DEPARIS (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS (VI^e)

1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:

Année 1958

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Denise, Juliette PROD'HOMME

Externe des Hôpitaux de Paris

née le 29 mai 1924 à Bourges (Cher)

--:

Présentée et soutenue publiquement le

--:



CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE LA RESISTANCE DES FIEVRES TYPHOIDES AU CHLORAMPHENICOL

--:--:--:--:--:

Président : Monsieur DEPARIS (Professeur)

--:

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1958.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556007_0013

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BENARD, BROCCQ, CADENAT, CHABROL, CHAMPY, CHEVALLIER, DEBRE, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, HALPHEN, HARVIER, HAZARD, HEUYER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MONOD, MULON, CLIVIER (E), OMBREDANNE, STROHL, TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER
Anatomie Pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Education physique } et aux Sports }	CHAILLEY-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Carcinologie	REDON
Chimie Médicale	JAYLE
Cliniques chirurgicales { Hôtel-Dieu	MENEGAUX
Beaujon	SICARD
Salpêtrière	MOULONGUET
Cochin	QUENU
Clinique chirurgicale cardio-vasculaire	de GAUDART d'ALLAINES
Clinique chirurgicale réparatrice et } orthopédique }	MERLE d'AUBIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique de chirurgie infantile et } d'orthopédie }	FEVRE
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MATHEY
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS
Clinique de puériculture	LELONG
Clinique des maladies cutanées et } syphilitiques }	DEGOS
Clinique des maladies du sang	MARCHAL
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enfants	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET
Clinique des maladies mentales et } de l'encéphale }	DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de } la nutrition }	BOULIN
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO

MM.

Cliniques médicales	{ Hôtel-Dieu	BARIETY
	{ Bichat	J. BESANÇON
	{ Cochin	MOREAU
	{ Broussais	de GENNES
Clinique médicale d'hydro-climatologie	}	DEBRAY
thérapeutique	}	
Clinique médicale propédeutique		PASTEUR VALLEY-RADOT
Cliniques obstétricales	{ Tarnier	LANTUEJOUL
	{ Port-Royal	LACOMME
	{ Baudelocque	VARANGOT
Clinique Ophtalmologique		RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBIN
Clinique physio-pathologique des pro-	}	HAMBURGER
blèmes alimentaires	}	
(Chaire à titre personnel)		
Clinique psychiatrique infantile		MICHAUX
Clinique rhumatologique		COSTE
Clinique stomatologique		DECHAUME
Clinique thérapeutique chirurgicale		SENEQUE
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE
Clinique urologique		FEY
Embryologie		GIROUD
Génétique		LAMY
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie		SOULIE
Histologie		VERNE
Hygiène et Clinique de la première enfance		TURPIN
Hygiène et médecine préventive		JOANNON
Médecine du Travail		DESOILLE
Médecine Légale		PIEDELIEVRE
Parasitologie et Histoire naturelle)		GALLIARD
médicale	}	
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE
Pathologie exotique		LAVIER
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE
Pathologie humorale et Immunologie	}	MERKLEN
expérimentale	}	
Pathologie médicale		DECOURT
Pathologie et thérapeutique générales		GARCIN
Pédiatrie sociale		MARIE J.
Pharmacologie et matière médicale		CHEYMOL
Physiologie		BINET
Physique médicale		DOGNON
Radiologie médicale		DESGREZ
Technique chirurgicale		PATEL
Thérapeutique		BROUET

II. - PROFESSEURS SANS CHAIREMAITRES DE CONFERENCES - AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie	(CABROL DEBEYRE DELMAS Pr.s.ch. OLIVIER GAUTHIER-VILLARS (Melle P) Pr.s.ch. BUSSE GOUYGO CHRISTOL NEVOT DESGREZ POLONO SK SCHAPIRA ETTORI BOURLIERE DUPERRAT TUCHMANN COUJARD Pr.s.ch. CORNET BOYER Pr. s.ch. DEPARIS Pr.s.ch. BASTIN DEROBERT Pr.s.ch. GAULTIER HADENGUE ALBAHARY DAVID LHERMITTE GRASSET LE LORIER LEPAGE MERGER MORIN RAVINA ROBEY BREGEAT DESVIGNES JUDET AUBRY MADURO BRUMPT Pr.s.ch. CHABAUD ABOULKER BARCAT BAUMANN
Anatomie pathologique	
Bactériologie	
Biochimie médicale	
Biologie médicale	
Dermato-syphiligraphie	
Embryologie	
Histologie	
Hydrologie	
Hygiène	
Maladies infectieuses	
Médecine légale et du Travail	
Neurochirurgie	
Neurologie	
Obstétrique	
Ophtalmologie	
Orthopédie	
Oto-rhino-laryngologie	
Parasitologie	
Parasitologie coloniale	
Pathologie chirurgicale	

	MM.
	CAUCHOIX
	DUBOST
	FAUREL
	FLABEAU
	GERMAIN
	GOSSET
Pathologie chirurgicale	LAURENCE
	LORTAT-JACOB
	OLIVIER (Cl.)
	POILLEUX
	THOMERET
	VERNE (J.M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER J.
	MAURICE
	BOUVIER
	BOUDIN
	BRICAIRE
	BRISSAUD
	CASTAIGNE
	CONTE
	DEROT
	DOMART
Pathologie médicale	LAMOTTE
	LAROCHE
	MACREZ
	MILLIEZ
	PEQUIGNOT
	PERRAULT
	RAMBERT
	ROYER
	THIEFFRY
	TURIAF
	WOLFROMM
Pédiatrie	JOSEPH
	OLONOVSKI (Cl.)
Pharmacologie	MOZZICONACCI
	LEVY (Melle)
	Pr. s.ch.
Physiologie	BARGETON Pr.s.ch.
	DEJOURS
	PARROT Pr. s. ch.
	DJOURNO Pr.s.ch.
	GOUGEROT
Physique médicale	KREIS
Pneumo-phtisiologie	BARUK
Psychiatrie	PICHOT
Rhumatologie	DELBARRE
Stomatologie	CERNEA
	CHAPUT (Mme)
Thérapeutique	CHASSAGNE
Urologie	KUSS

III.- PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES

RAPPELES A L'EXERCICE

(pour le service des examens)

LE LORIER V. (Obstétrique).

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE.

à titre permanent MM.

Clinique chirurgicale.....	(AMELINE HUGUIER LEGER PADOVANI ROUX
Clinique Médicale.....	(DREYFUS HAGUENAU KOURILSKY
Clinique obstétricale.....	(ECALLE MAYER
Clinique ophtalmologique.....	OFFRET

- :-

Secrétaire Général de la Faculté.....	M. MOREL
Secrétaire.....	Melle CHAINTREUIL

- :-

Bibliothécaire en Chef.....	Dr HAHN
Conservateur.....	Melle GOICHON
Bibliothécaires.....	(Melles DUMAITRE LE NOIR METIN QUIEVREUX

- :-

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

- :-

A mon Père

A ma Mère

A Monsieur le Professeur DEPARIS

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mon Maître,

le Docteur Antoine LAPORTE

Commandeur de la Légion d'Honneur
Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard

Qui m'a inspiré le sujet de
cette thèse.

Hommage de ma profonde grati-
tude pour ses précieux
conseils et le constant
intérêt qu'il a porté à
ce travail.

Au Docteur Y. CHABBERT

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur

En remerciement pour l'aide
qu'il nous a apportée.

A mon Maître et Ami

le Docteur René LANÇON

Chevalier de la Légion d'Honneur

En reconnaissance pour l'in-
térêt vigilant qu'il a
porté à mes études médicales.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Le Professeur Maurice LAMY

Les Docteurs ANTONELLI
EVEN
LAMBLING
Albert NETTER
Guy TARDIEU
LAFFAILLE

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA RESISTANCE DES FIEVRES TYPHOIDES AU CHLORAMPHENICOL

- :-

INTRODUCTION

-:-

Dès l'application de la chloromycétine au traitement de la fièvre typhoïde par Woodward et ses collaborateurs en Malaisie en mars 1948, tous les auteurs ont été d'accord pour reconnaître l'efficacité remarquable et régulière de cet antibiotique sur l'évolution de la maladie, et la résistance des maladies typhoïdes à la chloromycétine a été considérée comme inexistante pendant la première année. Elle est signalée en octobre 1950 par Benhamou (1) qui a observé, au cours d'une épidémie qui sévissait en Algérie, des fièvres typhoïdes malignes dont l'évolution restait menaçante malgré la chloromycétine, et aurait été mieux influencée par l'association chloromycétine-auréomycine. La fréquence de ces formes malignes signalées par l'auteur est assez impressionnante, puisque sur 300 cas, il en dénombre 59.

Par la suite, les autres cas de résistance signalés dans la littérature sont très clairsemés. En Angleterre, Colquhoun et Weetch (15) relatent un cas de fièvre typhoïde où l'on observa un accroissement de la résistance du germe au cours d'une rechute, la souche primitive étant elle-même peu sensible à l'antibiotique.

Sédaillan (9) signale aussi l'accroissement de la résistance du germe, mais considère que ces faits sont exceptionnels.

En 1952, Aubertin et Dulong de Rosnay (11) trouvent aussi, et d'une façon assez fréquente (12 fois sur 35 cas), une augmentation de la résistance du germe au cours des rechutes.

Ils publient en outre un cas de fièvre typhoïde mortelle dû à une souche résistante d'emblée.

En 1955, Gaubert, Bénazet, Migeon et Sohier (46), au cours d'une épidémie qui sévit à Lyon chez les militaires, sujets presque tous vaccinés récemment, observent des fièvres typhoïdes graves d'une façon assez fréquente, 50 cas sur 149, ayant nécessité l'emploi de médications associées au chloramphénicol, autres antibiotiques et cortisone en particulier.

Avec un recul de plus de sept années, nous remettons cette question de la chloromycétine-résistance à l'étude,

nous proposant de mettre au point les données bactériologiques et les détails cliniques et thérapeutiques dans les cas de typhoïdes anormales dans leur évolution, parce que prolongées malgré le traitement.

Ce travail comprendra donc trois parties :

- 1) Dans la première partie, nous étudierons la sensibilité des bacilles typhiques et paratyphiques in vitro à la chloromycétine,
- 2) Dans la deuxième partie, nous analyserons l'évolution de 150 cas de fièvres typhoïdes traitées dans un service de l'Hôpital Claude-Bernard depuis 1950.
- 3) Dans la troisième partie, nous essaierons d'interpréter ces résultats par une étude chimique et biologique de la chloromycétine, basés indispensables à la compréhension et au contrôle du traitement antibiotique.

PREMIERE PARTIE

-:-

Etude de la sensibilité des germes à la chloromycétine

-:-

Technique de mesure

La technique utilisée pour mesurer la sensibilité des germes à la chloromycétine dérive de celle décrite pour la pénicilline en 1941. Des méthodes décrites, deux sont couramment utilisées en clinique :

1° La méthode en milieu liquide, ou méthode des dilutions.

2° La méthode en milieu gélosé, ou méthode des cupules.

1° Méthode des dilutions

a) Principe

Il consiste à faire des concentrations décroissantes de l'antibiotique dans une série de tubes contenant un milieu de culture, et à les ensemer avec le germe à étudier.

Après culture à l'étuve, l'inhibition de la croissance dans certains tubes donne directement le taux de sensibilité du germe.

b) Difficultés techniques

De nombreux facteurs influent sur la précision des résultats (3).

1) La richesse de l'inoculum

La variation du taux de sensibilité d'un germe avec des inoculums allant de 10^3 à 10^7 germes par cm^3 dépasse cent

pour cent. Avec des concentrations en germes fortes, dépassant 10^8 on risque de titrer les individus les plus résistants. Il faut donc s'en tenir aux inoculums faibles, de 10^3 à 10^4 germes par cm^3 .

2) Le milieu de culture

Pour obtenir des résultats comparables, il est indispensable que le milieu de culture ait une composition et un pH constants. Si l'on emploie un bouillon de culture ordinaire, cette constance du milieu est irréalisable, c'est pourquoi il est préférable d'employer une eau peptonée glucosée, comme l'a préconisé Flemming en 1942 pour titrer la pénicilline.

3) Le temps d'étuve

Il doit être toujours strictement le même pour la lecture des résultats.

Ces réserves étant bien mises en évidence, nous décrivons la technique employée par Chabbert à l'Institut Pasteur.

Technique

Milieu de culture :

Le milieu de culture utilisé est l'eau peptonée glucosée dans les proportions suivantes :

peptone	10 g
glucose	10 g
eau	1 litre
phénolsulfone phtaléine	

Ce milieu est ajusté à pH 7,8. Le colorant a alors une couleur rouge violacée.

Ensemencement :

10^{-4} Ce milieu estensemencé avec une goutte d'une dilution d'une culture de 24 heures de la souche à étudier.

L'antibiotique :

A partir d'une solution de chloromycétine titrant 1000 gammas par cm^3 , on prépare une solution titrant 100 gammas par cm^3 et une autre solution titrant 1/16 de la précédente.

Temps de titrage :

On répartit l'antibiotique dans les tubes de culture de façon à obtenir la gamme de dilutions suivantes :

1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256.

Après 18 heures d'étuve à 37°, le taux se lit pour la concentration indiquée par le demi-virage de l'indicateur coloré.

2° Titrage en milieu gélosé, ou méthode des diffusions en gélose

La méthode de titrage en milieu gélosé, décrite en 1941 par Florey et ses collaborateurs, puis par Heatly pour la pénicilline, a été modifiée par Garrod et Sureau en 1945 sous forme de technique des cupules, et reprise par Chabbert en 1948 (4).

Principe

Il consiste à ensemençer des plaques de gélose avec une dilution convenable du produit pathologique à étudier, puis à remplir des cupules creusées dans la gélose par des dilutions connues d'antibiotique. Après culture, on mesure les diamètres des zones d'inhibition autour des sources d'antibiotique. Grâce à des courbes de correspondance, ces diamètres sont traduisibles en taux de sensibilité établis par la méthode des dilutions.

Technique

L'ensemencement de la boîte de Pétri contenant la gélose se fait avec une goutte d'une dilution 10^{-6} d'une culture jeune en eau peptonée, de façon à obtenir des colonies nettement isolées. La cupule, découpée dans la gélose à l'aide d'un perforateur de 10 mm de diamètre, est remplie avec une solution de chloromycétine à 100 gammas par cm^3 . Après 18 heures d'étuve, on mesure le diamètre de la zone d'inhibition en millimètres.

Le calcul de la sensibilité du germe se fait en utilisant la courbe des concordances établie pour la chloromycétine.

3° La méthode des courbes de croissance

Elle consiste à suivre la multiplication ou la lyse des germes par néphélométrie. Elle est de loin la plus rigoureuse de toutes les épreuves de sensibilité, mais l'appareillage spécial qu'elle nécessite et les nombreuses manipulations

dues à la répétition des lectures, la rendent inutilisable en pratique courante et la réservent à la recherche scientifique.

RESULTATS

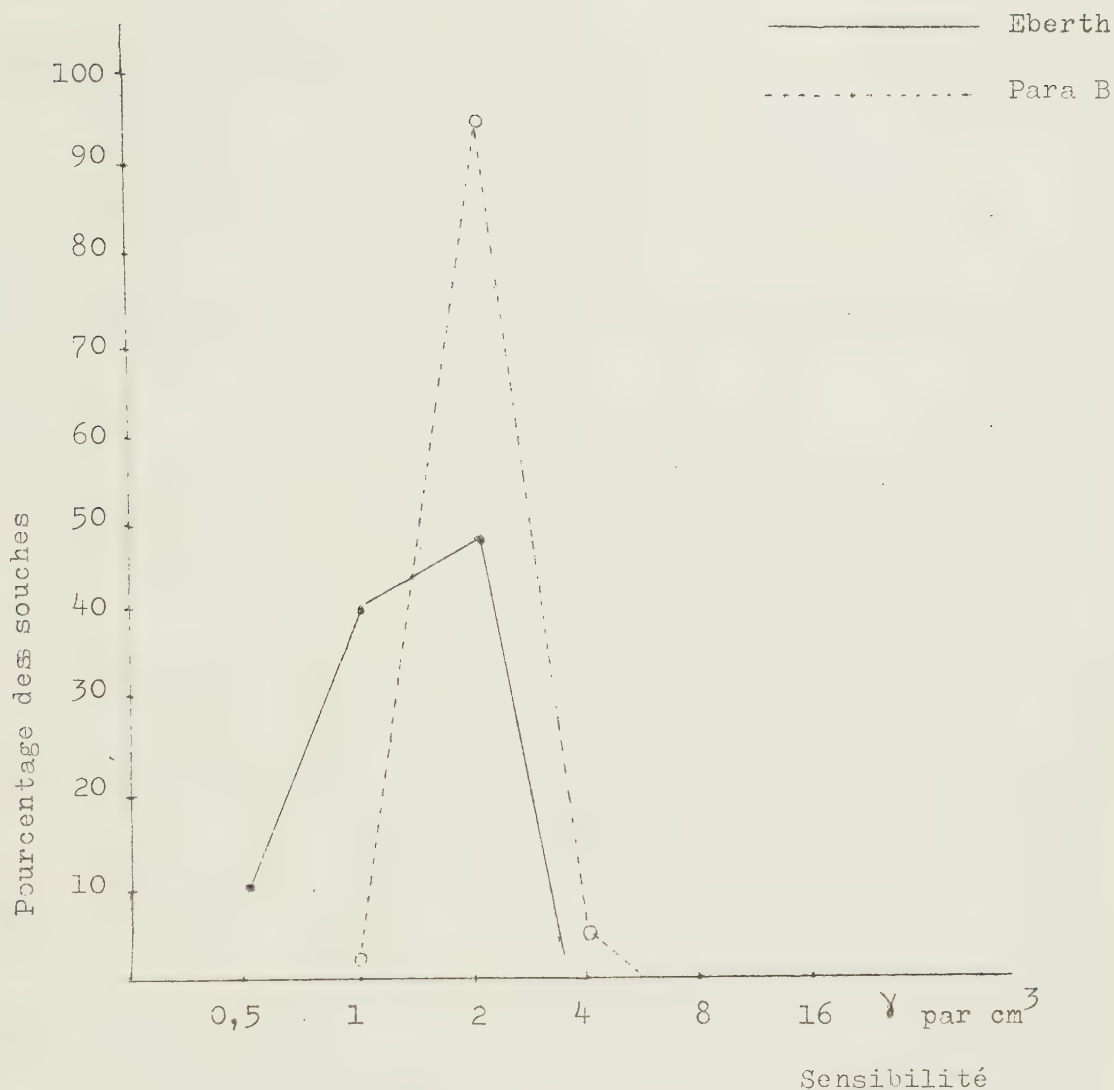
1° Sensibilité naturelle des souches

Cette question de la sensibilité des salmonelles a été fort bien étudiée par Martin et Chabbert (5), qui ont publié les résultats suivants :

Sur 85 souches, dont 58 paratyphiques B et 27 salmonella typhi, titrées par la méthode des dilutions, ils trouvèrent une sensibilité moyenne de 2 gammas. Le détail des résultats est exposé dans le tableau n° 1.

La répartition des taux de sensibilité est représentée sur la courbe de la figure n° 2.

Germes	Nb de souches	taux de sensibilité en gamma/cm ³				
		0,5	1	2	4	8
S.para B	58	0	1	54	3	
S.Typhi	27	3	11	13		



- Fig. n° 2 -

Courbe de répartition du taux de sensibilité

C'est la courbe en cloche classique, que l'on retrouve pour les répartitions des sensibilités de chaque espèce microbienne à un antibiotique. Les bacilles d'Eberth sont plus sensibles que les paratyphiques B, mais moins homogènes. Pour l'ensemble la courbe est extrêmement aiguë, ce qui diminue le pourcentage des probabilités de rencontrer un germe résistant à la chloromycétine. Ce problème de la résistance naturelle des germes à la chloromycétine n'a pas manqué de préoccuper Chabbert et ses collaborateurs. Ces

auteurs n'ont pas rencontré de souches résistantes à plus de 10 gammas avant traitement. Cependant, ils estiment que leurs investigations sont trop limitées pour exclure formellement la chloromycétino-résistance naturelle.

De nombreux auteurs se sont également penchés sur cette question.

En France, Lutz, Witz, Mme Troussel, Giad et Nullans (8), qui étudient 300 souches de para B, trouvent une sensibilité moyenne de 4 gammas

sensibilité en gammas	Nb de souches titrées
	300 souches
1	0
1 à 3	75 (25 %)
3	71 (23 %)
3 à 6	205 (68 %) 104 à 4
6 à 10	20 (7 %)

- Fig. N° 3 -

Les résultats sont exposés en détail sur le tableau ci-dessus (Figure n° 3).

Comme les auteurs précédents, ils constatent que si les souches présentent des différences individuelles de sensibilité à la chloromycétine, celles-ci sont relativement faibles. 7 pour cent seulement de leurs souches présentent une sensibilité environ 5 fois plus faible que les plus sensibles. Ils n'ont pas pu mettre en évidence de résistance.

Sédaillan (9), titrant 98 souches, dont 63 Eberth et 25 paratyphiques B, trouve une sensibilité moyenne de 2,9 gammas, pour l'Eberth, 6 gammas pour le para B.

Buttiaux et Rattel (10), sur 117 souches titrées, trouvent une sensibilité variant de 1,6 à 6,25 gammas.

Aubertin et Dulong de Rosnay (11) trouvent comme taux de sensibilité moyenne 4,5 gammas environ. Toutefois ces auteurs signalent 2 souches franchement résistantes avant tout traitement, l'une à 19 gammas, l'autre à 75 gammas.

Benhamou (13) donne comme taux de sensibilité 3 à 6 gammas par cm^3 et ne signale pas de germe résistant.

En Angleterre, W. Edge (14) donne comme taux de sensibilité 2,5 gammas, Colquhoun et Weetch (15) signalent un cas de fièvre typhoïde dont le germe était d'emblée sensible à 12 gammas. Nous en reparlerons.

En Amérique, Smith et Woodward et Smadel (16, 17) trouvent 0,25 gamma, Harvey, Vogt et Leedy (18) 0,39 à 1,56 gammas. Altmeier et Culbertson (19) 0,50 gamma
Mc Lean (20) 0,75 à 5 gammas, le taux le plus fréquent étant 2,5 gammas,

En Italie, Burgio et Purrazzella 2 à 6 gammas.

Les variations dans les résultats sont probablement imputables aux différences de techniques. En effet, les différentes méthodes utilisées pour le titrage des germes ne sont pas superposables et les variations sont plus ou moins importantes suivant l'antibiotique. Or la chloromycétine connaît des écarts très importants selon la technique choisie. Chabbert (4) rapporte que la même souche de paratyphique B sensible à 2 gammas avec sa propre technique, est sensible à 0,33 gamma avec celle de Joslyns, et à 6 gammas avec celle de Benhamou.

En outre, même en utilisant une seule méthode, les difficultés techniques déjà exposées nous font comprendre combien la moindre modification de détail dans l'exécution du titrage peut influencer sur les résultats.

Il ne faut donc pas considérer le taux de sensibilité comme une valeur absolue, mais comme un ordre de grandeur et, en tenant compte de la marge d'erreur tracée par Chabbert, on peut conclure que toutes les souches titrées avaient à peu près la même sensibilité.

De plus, la croissance des germes est inhibée par des quantités très faibles de chloromycétine, bien inférieures aux taux obtenus dans le sang, comme nous le verrons plus loin.

Les cas de résistance d'emblée signalés dans la littérature sont exceptionnels.

2° Résistance acquise in vivo

Le premier cas signalé est l'observation très intéressante de Colquhoun et Weetch (15) :

Il s'agissait d'un cas de typhoïde grave due à une salmonella typhi sensible seulement à 12 gammas de chloromycétine par cm^3 . Elle fut traitée par la chloromycétine à la dose de 3 g par jour pendant 6 jours, puis 4 g par jour. Une rechute se produit 3 semaines après le début de la maladie. Le germe alors isolé de l'hémoculture n'était sensible qu'à 35 gammas. La thérapeutique antibiotique est reprise à la dose de 4 grammes par jour et l'apyrexie est obtenue rapidement.

En France, Sédaillan (9) signale aussi un accroissement de la résistance au cours des rechutes, mais ne donne pas de détails sur le taux de résistance des germes.

Aubertin (11) rapporte plusieurs cas d'augmentation de résistance des germes au cours des rechutes : 12 fois sur 35 malades étudiés au point de vue bactériologique. Dans un cas, un germe sensible primitivement à 2,35 gammas devient sensible à 19 gammas à la fin du traitement. Une rechute survient, et le germe isolé de l'hémoculture est sensible à 19 gammas. A la fin du traitement, le germe trouvé dans les selles était résistant à 35 gammas.

Mais des observations telles que celles-ci sont exceptionnelles.

3° Résistance acquise in vitro

Il est difficile de créer au laboratoire un bacille d'Eberth résistant à la chloromycétine. Les auteurs qui se sont intéressés à cette question pendant la première année d'expérimentation sur la chloromycétine ont échoué. A l'heure actuelle, il est indiscutable qu'on peut faire acquérir par des artifices de laboratoire un certain degré de résistance aux bacilles typhiques et paratyphiques. Les premières expériences dans ce sens ont été réalisées par Mc Lean, Schwab, Hillegas et Schlingman (20), aux Etats-Unis.

Technique

Elle consiste à repiquer 1/10 de cm^3 de cultures des germes dans un bouillon nutritif contenant des concentrations croissantes de chloramphénicol. Après séjour à l'étuve pendant 72 à 96 heures, on prélève 1/10 de cm^3 du tube contenant la plus forte concentration de chloramphénicol dans lequel une bonne croissance est obtenue. Cette culture est alors repiquée dans 2 cm^3 d'un milieu contenant la même concentration d'antibiotique, puis des concentrations croissantes. On prélève à nouveau dans le tube où une bonne croissance est observée pour la concentration d'antibiotique la plus forte.

Résultats

Après 12 repiquages, un germe titrant à l'origine 10 gammas, a une sensibilité finale de 250 gammas.

Ces travaux ont été repris par Coffey, Schwab et Ehrlich (21) d'une façon plus approfondie. Ces auteurs, en utilisant la même technique, ont obtenu des souches dont la résistance avait augmenté de 25 à 50 fois au cours de 12, puis 20 transferts. L'accroissement de la résistance d'une souche est représenté sur la courbe n° 4 empruntée à Coffey.

Edlinger (7) arrive à créer des souches résistantes à 50 gammas, mais n'a pu accoutumer les cultures à des doses plus élevées.

Par contre, Dulong de Rosnay et du Pasquier (12) sont arrivés à créer des souches résistantes à 2000 gammas, après 10 passages en bouillon additionné de chloromycétine en quantité croissante.

Modifications de la formule antigénique au cours de l'acquisition de la résistance.

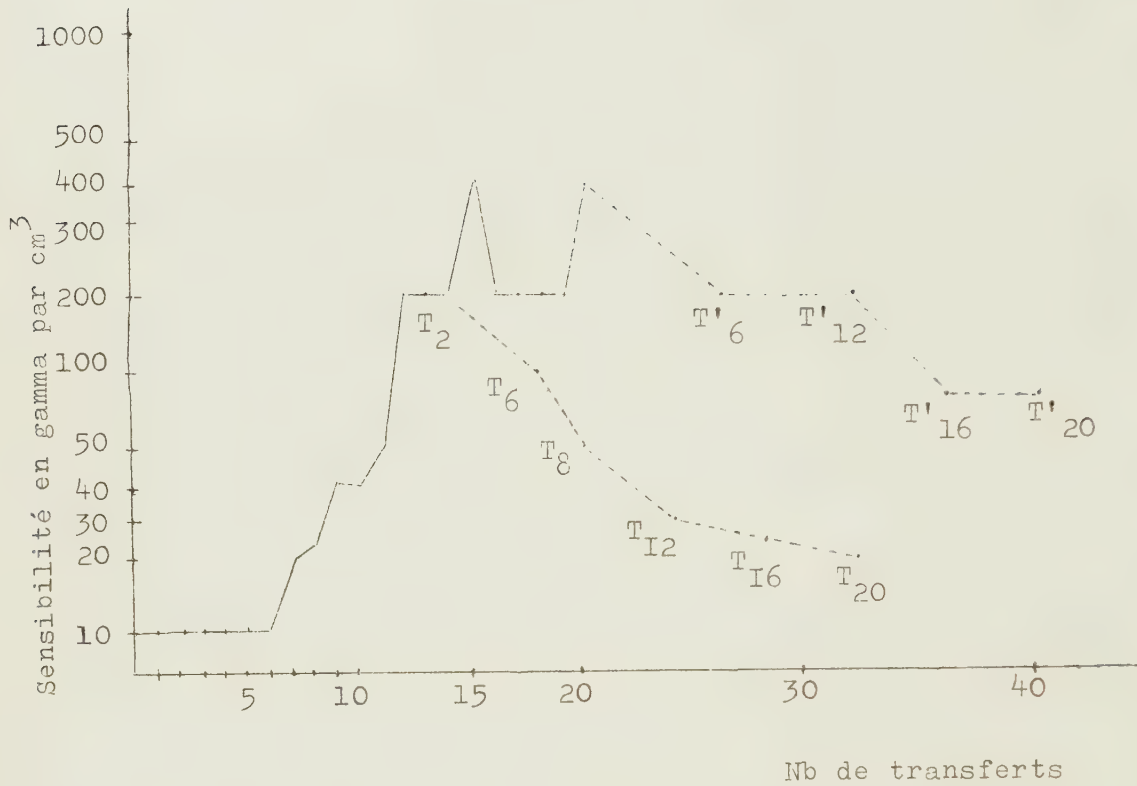
Ces derniers auteurs ont étudié les modifications de la formule antigénique sur les souches devenues résistantes.

La résistance acquise s'accompagne à chaque fois d'une disparition de l'antigène H, et l'étude des cultures au microscope à contraste de phase a montré que la perte de l'antigène H s'accompagne d'une perte parallèle de la mobilité. Ces phénomènes ne peuvent être expliqués par les repiquages ni le vieillissement des souches, comme le montre l'étude des témoins.

Perte de la résistance acquise

Après repiquages successifs dans un bouillon ordinaire ne contenant pas de chloramphénicol, toutes les cultures commencent à perdre leur résistance acquise. La récupération n'est que partielle, la sensibilité initiale ne semble pas pouvoir être atteinte, mais la perte de la résistance est d'autant meilleure que les passages ont été moins nombreux. Ces résultats sont exprimés sur la courbe n° 4.

Gocke, Finland et Wilcox (22), contrairement aux autres auteurs, mettent en évidence un accroissement léger de la résistance au chloramphénicol dû au simple repiquage. Surtout, repiquant des souches sur des milieux contenant divers antibiotiques, ils ont prouvé l'existence d'une résistance croisée à la chloromycétine.



- Fig. n° 4 -

Acquisition de la résistance à la chloromycétine in vitro par transferts sur des milieux contenant des concentrations croissantes d'antibiotique (en trait plein)

- en pointillé : perte de la résistance acquise par transferts sur des milieux indemnes d'antibiotique .

T : perte de la résistance acquise après 14 repiquages.

T' : perte de la résistance acquise après 20 repiquages.

La possibilité de créer in vitro un germe résistant au chloramphénicol n'implique pas que la résistance se produit aussi in vivo. Dans les conditions du laboratoire, le contact permanent et prolongé avec des doses croissantes de l'antibiotique, les repiquages successifs sont autant d'artifices qui ne correspondent pas aux réalités de la clinique.

D'autre part, le fait que la résistance acquise in vitro n'est pas définitive, mais se perd facilement par passage sur des milieux ordinaires, vierges d'antibiotique, fait prévoir le caractère exceptionnel de l'acquisition de la résistance in vivo. Il est probable que la résistance créée au laboratoire ne correspond pas à des mutants résistants, mais est une simple accoutumance au chloramphénicol.

DEUXIEME PARTIE

-:-

Avant d'étudier cliniquement l'évolution de la fièvre typhoïde traitée, nous ferons un bref rappel physio-pathologique de la maladie, tel que l'a exposé Reilly dès 1935 (23), à la suite de travaux expérimentaux dont les bases sont si solides que le traitement par la chloromycétine, en modifiant l'évolution de la maladie, n'a fait que les vérifier et les renforcer. Cet auteur, reprenant la thèse de de Lavergne sur l'importance des foyers adénoïdiens dans l'infection typhique, compléta l'étude physio-pathologique de la maladie en démontrant le rôle de l'endotoxine typhique dans la genèse des lésions majeures, des principaux symptômes, et même de certaines complications de la dothiéntérie.

PHYSIOPATHOLOGIE

La contamination se fait presque toujours par voie buccale. Arrivés dans l'intestin grêle, les germes sont puisés dans le tractus intestinal par les leucocytes migrants, qui les véhiculent et les font pénétrer entre les cellules cylindriques de l'épithélium, ou même à l'intérieur de ces cellules. Les bacilles gagnent ainsi les chylifères et, suivant le cours de la lymphe, traversent les nodules ganglionnaires interrupteurs, et atteignent les sinus caverneux du ganglion mésentérique correspondant.

Une fois le premier foyer ganglionnaire constitué, et en l'absence de toute réaction de l'organisme, les germes envahissent le réseau lymphatique péritonéal. Leur progression s'effectue surtout dans le sens du courant de la lymphe, mais la possibilité d'une progression par voie rétrograde a été vérifiée chez l'animal. Ainsi s'organise progressivement une vaste adénolymphite, dépourvue d'expression clinique, et qui correspond à la période d'incubation de la maladie, variable suivant le siège du premier ganglion contaminé.

La prédilection du germe pour les organes lymphoïdes, donc sur la grande voie d'absorption digestive, rend la septi-

cémie inévitable. Celle-ci apparaît au cours de l'extension de la vaste adénolymphite mésentérique, quand les bacilles, déversés dans le canal thoracique, atteignent le torrent circulatoire. Quelques symptômes généraux apparaissent ; la pullulation des germes se continue dans les ganglions lymphatiques, puis dans la rate : l'hémoculture est positive. Les germes sont éliminés par la bile. L'infection de la vésicule a pour conséquence le déversement continu de bacilles dans le tractus digestif, et les coprocultures sont positives. C'est le premier septénaire.

Tandis que se poursuit l'essainage sanguin, les germes qui pullulent dans les foyers abdominaux subissent progressivement la lyse, et libèrent leur endotoxine douée d'une affinité particulière pour le système neuro-végétatif de l'intestin. Cette excitation sympathique par l'endotoxine est à l'origine des lésions intestinales de la fièvre typhoïde. Mais les poisons libérés dans les ganglions peuvent en même temps atteindre les centres diencéphaliques par voie sanguine, d'où la coexistence de symptômes intestinaux et nerveux, qui font que la fièvre typhoïde est une maladie générale bien avant d'être une infection intestinale.

Ainsi sont expliqués les symptômes de la période d'état.

o

EVOLUTION DE 150 CAS TRAITES DANS UN SERVICE DE CONTAGIEUX DE L'HOPITAL CLAUDE BERNARD

--:-

Les dossiers des malades hospitalisés dans un service de maladies infectieuses pour typhoïde de 1950 à 1957 ont été étudiés au point de vue de l'évolution de la maladie sous l'effet du traitement par la chloromycétine. Nous avons ainsi dénombré 150 cas, comprenant 92 fièvres typhoïdes, 57 paratyphoïdes B, et une paratyphoïde A.

Avant d'exposer les résultats du traitement, nous verrons d'abord comment celui-ci a été conduit (24).

TRAITEMENT

1° Le traitement par la chloromycétine

Le traitement antibiotique est commencé le plus tôt possible, aussitôt après la mise en oeuvre des prélèvements pour le diagnostic bactériologique, et sans attendre les résultats de ces examens dans les cas où le diagnostic est probable.

La chloromycétine est administrée sous forme de Tifomycine, à la dose de 50 milligrammes par kilogramme de poids, soit 3 grammes par 24 heures chez un adulte de poids moyen. La voie buccale est la plus souhaitable, et les prises sont réparties régulièrement sur les 24 heures : un comprimé toutes les deux heures le jour, deux comprimés toutes les quatre heures la nuit. Le traitement est ainsi conduit dès le premier jour de sa mise en route, sans utiliser les doses progressivement croissantes, comme l'ont préconisé certains auteurs ; cette méthode a l'inconvénient de retarder la défervescence et elle nous paraît d'ailleurs inutile. Nous pensons qu'elle a été instituée à la suite d'une mauvaise interprétation de ce que représente la dose dite "de charge", qui consiste à administrer un à trois grammes de produit au cours de la première prise. Celle-ci a été abandonnée à la suite d'accidents graves et parfois mortels dont elle est responsable, et que Reilly a expliqués par la désintégration soudaine d'une grande quantité de corps microbiens, entraînant une libération considérable d'endotoxine typhique.

La voie intra-musculaire est exceptionnellement utilisée, uniquement réservée aux cas où des troubles digestifs graves ou un état psychique particulier empêchent l'administration buccale.

La durée du traitement, prolongée pendant une quinzaine de jours au cours des quatre premières années d'application du traitement dans le but d'éviter les rechutes, tend à être écourtée à l'heure actuelle : l'administration de l'antibiotique est arrêtée quelques jours après la chute thermique, sauf dans les cas où les coprocultures restent positives.

En cas de rechute fébrile, le traitement est repris immédiatement après la pratique de l'hémoculture, qui est alors presque toujours positive ; il reste constamment aussi efficace qu'au cours de la première atteinte.

Les médicaments associés

Aucun antibiotique n'a été associé au traitement dans les cas de fièvre typhoïde non compliquée, la pénicilline et la streptomycine associées gardant tous leurs droits lorsque se produit une perforation intestinale. Mais dans aucun cas de fièvre typhoïde régulière, l'association d'un autre antibiotique n'a paru nécessaire.

Quant à la cortisone, nous n'avons pas jugé utile de l'employer et elle nous paraît dangereuse.

Mais à ce traitement médicamenteux sont adjoints des soins hygiéno-diététiques d'une façon constante, qui ont pour but d'une part d'assurer un équilibre organique satisfaisant et de permettre une bonne réparation des lésions intestinales par l'apport d'une forte ration protidique, d'autre part d'éviter de surcharger l'intestin par une forte distension gazeuse.

Soins hygiéno-diététiques

Le régime liquide classique a été abandonné en 1943 par le Docteur Laporte qui institue dès lors aux typhiques un régime hypercarné, suivant les idées de Vaquez qui ont été transmises par Lemierre. Grâce à ces soins, de 1943 à 1949, on n'observa dans le service ni perforation, ni troubles cardio-vasculaires, ni encéphalite grave. Il est vrai que parallèlement avaient été supprimés la balnéation froide, probablement responsable de beaucoup d'accidents cardiaques, les goutte-à-goutte rectaux et la vessie de glace sur l'abdomen, qui entretiennent la diarrhée, autant de facteurs qui permettent d'expliquer, pendant toute cette période qui a précédé l'avènement de la chloromycétine, l'absence presque complète de mortalité.

Depuis l'usage de la chloromycétine, ces soins hygiéno-diététiques ont encore été améliorés, et le régime actuellement administré aux typhiques est conçu de la manière suivante:

300 à 500 grammes de viande grillée par jour
du riz, des pommes de terre cuites à l'eau
des fruits cuits

Sont évités systématiquement :

le lait
les purées
la mie de pain
les corps gras, les jus de fruits

En cas de dénutrition importante, lorsque le malade est vu tardivement, de petites transfusions aideront à remonter le taux des protides, et la réhydratation par voie veineuse peut rendre de grands services.

RESULTATS

Sur ces 150 cas de fièvre typhoïde certaine, vérifiée par hémoculture, coproculture ou sérodiagnostic, nous avons observé :

- un décès
- une majorité de cas qui évoluent suivant le même tableau
- deux cas où l'évolution ne nous a pas paru influencée par le traitement.

1° Cas mortel

Observation N° 1

Monsieur L... Henri, 46 ans, entre dans le service le 28 juillet 1953 dans un état de collapsus avec ballonnement abdominal. Le début de sa maladie remontait au 10 juillet, donc 18 jours avant. Il n'avait reçu à domicile aucun traitement jusqu'au 26 juillet où on lui administre 2,50 g de tifomycine par jour. Le lendemain devant un état de collapsus, avec tension artérielle à 9-5, une diarrhée profuse, pouls incomptable, température à 40°, il est envoyé à l'hôpital. Le ballonnement abdominal fait craindre une perforation intestinale, malgré l'absence de point douloureux et de défense de la paroi, sans valeur chez ce malade en plein tufhos, l'absence de preuve radiologique, et l'absence d'hyperleucocytose (3400 GB). L'hémoculture, pratiquée dès son entrée, est positive au bacille d'Eberth. L'urée sanguine est à 1 gramme.

Il reçut comme traitement : 4 grammes de tifomycine par voie rectale, à cause de la difficulté de faire ingérer des capsules par ce malade en plein tufhos,

16 millions d'unités de pénicilline,
2 grammes de streptomycine.

Il mourut 12 heures après son entrée.

2° Evolution courante de la fièvre typhoïde traitée.

La chute thermique

Il n'y a pas de courbe caractéristique de la chute thermique. Le mode de défervescence le plus fréquent est la chute en lysis; mais il n'est pas du tout exceptionnel d'observer une ou deux réascensions éphémères au cours de la chute de la température. L'apyrexie complète a été obtenue :

Dans les fièvres typhoïdes à bacille d'Eberth :

32 %	des cas	en 5 jours
17,3 %	"	" 6 jours
16 %	"	" 4 jours
6,6 %	"	" 7 jours

6,6 % des cas en 3 jours
2,6 % " " 8 jours
1 fois en 2 jours.

Dans 4 cas, la fièvre n'est tombée qu'après le huitième jour. Il est à remarquer qu'à chaque fois que l'apyrexie a été un peu longue à se manifester, il s'agissait de fièvre typhoïde traitée tardivement, après le quinzième jour de l'évolution de la maladie, chez des malades non soignés et non alimentés pendant toute la phase de leur maladie qui a précédé leur hospitalisation.

Dans les paratyphoïdes B :

23 % des cas en 5 jours
19,5 % " " 4 jours
17,35 % " " 3 jours
15,20 % " " 6 jours
8,7 % " " 2 jours
4,35 % " " 7 jours
1 fois en 8 jours.

2 fois l'apyrexie fut obtenue au-delà du huitième jour ; là encore on retrouve un cas traité tardivement, et un cas compliqué d'hémorragie intestinale, où la défervescence fut obtenue le 12ème jour.

Au total, la chute thermique se produit, dans la fièvre typhoïde à bacilles d'Eberth, habituellement du 4ème au 6ème jour ; dans la paratyphoïde B, du 3ème au 6ème jour.

Régression des autres symptômes de la maladie

La céphalée est souvent le premier symptôme qui cède sous l'effet du traitement. Sa disparition précède souvent la chute thermique et peut même s'observer dès les premières heures du traitement.

L'insomnie par contre persiste souvent pendant deux ou trois jours pour disparaître en même temps que la fièvre cède.

Quant au tупhos, s'il s'estompe souvent de façon très spectaculaire, nous avons observé à trois reprises la persistance d'un état de torpeur et d'adynamie après la chute thermique ; il s'agissait de formes où le tупhos était particulièrement sévère, avec confusion mentale, délire, au moment où fut commencé le traitement.

La splénomégalie, dans les cas fréquents où elle était observée, a disparu rapidement en deux ou trois jours.

La diarrhée, par contre, si elle était importante, n'a pas semblé être influencée aussi favorablement par la chloromycétine.

3° Les deux cas qui n'ont pas réagi au traitement

Observation N° 2

Madame M... Alice, 52 ans, entre dans le service le 8 décembre 1953 pour une fièvre typhoïde à bacille d'Eberth, vérifiée par un sérodiagnostic positif au 1/800. Le début de sa maladie remonte au 3 septembre, marqué par une température à 40°, avec frissons, céphalée, courbatures lombaires. Après quelques jours d'incertitude, le diagnostic de fièvre typhoïde est posé sur la positivité du sérodiagnostic, et le traitement est institué immédiatement sous forme de tifomycine par voie buccale à la dose de 2 grammes par jour. Malgré ce traitement, continué pendant trois semaines, la malade reste fébrile, et on doit alors interrompre le traitement à cause de troubles digestifs. Le 10 octobre, la température est à 37° pour la première fois, mais dix jours après se produit une rechute avec température à 39°5. Le traitement antibiotique est repris à la dose de 2 grammes par jour, et reste sans action sur la fièvre, qui persiste à 38,5-39°.

A son entrée dans le service, le 8 décembre, la température est à 38° ; l'hémoculture, faite dès son entrée, est positive au bacille d'Eberth. Le traitement est commencé le 11 décembre à la dose de 3 grammes par jour.

Une recherche systématique d'un foyer latent est mise en oeuvre: la bilicuture, les coprocultures sont négatives, la radiographie de la vésicule est normale.

On demande des radiographies du rachis à cause d'une douleur lombaire persistante accompagnée de contracture. Celles-ci montrent un pincement de l'interligne L3-L4, avec une anomalie du bord supérieur de L4, visible surtout sur les clichés de profil, qui est flou et dentelé.

On porte alors le diagnostic de spondylite et le 17 décembre, la malade est immobilisée dans un plâtre. Le 19 et le 20 décembre, apparaissent de nouveaux clochers thermiques à 38,5°-39°. Le 22, la malade est apyrétique et le restera. Le traitement antibiotique est continué jusqu'au 13 janvier et la malade sort du service le 15 février, définitivement guérie.

Cette observation est intéressante parce qu'elle nous montre le rôle des foyers latents dans l'entretien de la septicémie. Il est probable que l'antibiotique pénètre mal dans ces foyers ostéo-articulaires, mal vascularisés, et il est alors indispen-

sable d'aider le traitement antibiotique par un traitement orthopédique.

Observation N° 3

Madame F... Marie-Louise, 50 ans, entre dans le service le 11 novembre 1956 pour une fièvre typhoïde certifiée par un sérodiagnostic positif au bacille d'Eberth. Début de sa maladie le 3 novembre par une fièvre brutale à 39°9, une céphalée intense, de la photophobie. Sans diagnostic, on institue à domicile un traitement par pénicilline-streptomycine pendant trois jours, puis tifomycine 2 grammes par jour pendant 4 jours, et 3 grammes par jour pendant encore 4 jours. Malgré ce traitement antibiotique de 8 jours, la fièvre persiste entre 38° et 39°. Le 9 novembre, le sérodiagnostic étant positif au bacille d'Eberth, la malade est envoyée dans le service pour une fièvre typhoïde résistant à la tifomycine.

A son entrée, la fièvre est à 38°5. L'examen physique est négatif. Le sérodiagnostic est positif au bacille d'Eberth : AH = 1/200, AO = 1/100 ; la numération globulaire-formule sanguine montre une leucopénie à 4400 globules blancs, avec 65 % de polynucléaires. Le traitement par la chloromycétine est continué pendant deux jours dans le service à la dose de 3 grammes par jour, mais doit être interrompu alors à cause d'un choc attribué au traitement. Dans les jours qui suivent, on met le diagnostic en doute, la malade ayant reçu six mois auparavant une vaccination D.T.TAB, ce qui retire beaucoup de valeur à ce sérodiagnostic faiblement positif, et dont le taux d'agglutination ne progresse pas à dix jours d'intervalle.

Le 26 novembre se produit une crise douloureuse de l'hypocondre droit, avec douleur provoquée, mais sans défense. On s'oriente vers le diagnostic d'amibiase hépatique à cause des antécédents coloniaux de cette malade ; des amibes dysentériques sont trouvées dans les selles. Mais le traitement éméтинien reste sans effet sur la courbe thermique.

Le 2 décembre, pour la première fois, une hémoculture est positive au bacille d'Eberth ; le germe isolé est sensible à 4 gammas par cm³ de chloromycétine. Le traitement est alors repris à la dose de 2 g par jour. Le 10 décembre, sous tifomycine, la température est toujours en plateau à 40°. On demande une mesure de la concentration de la chloromycétine dans le sérum : deux heures après une prise de 0,25 g par voie buccale, la dose journalière étant de 2 g, elle est de 1 gamma par cm³.

Le 16 décembre, l'apyrexie est obtenue. Le 20 décembre, une nouvelle recherche de la concentration de l'antibiotique dans le sérum montre 0,25 gamma par cm³, la malade recevant

alors 3 g par jour. Le traitement antibiotique est arrêté le 28 décembre et la malade sort du service guérie le 7 janvier, après deux mois d'évolution.

Cette observation de fièvre typhoïde ne répondant pas au traitement présente un triple intérêt.

D'une part, le germe responsable avait une sensibilité tout à fait normale à la chloromycétine et ne peut donc pas être mis en cause.

D'autre part, comme dans l'observation précédente, il existait ici un foyer latent, dans la vésicule biliaire, qui entretenait la septicémie.

Enfin, les taux d'antibiotiques trouvés dans le sang à deux reprises sont tout à fait inférieurs à ce qui est habituel comme nous le verrons plus loin.

Les statistiques des autres services parisiens sont identiques au nôtres en plusieurs points.

Mollaret, Reilly, Bastin et Tournier (25), sur 100 cas, dont 64 cas de typhoïde et 36 cas de paratyphoïde B, observent, à côté des formes évoluant régulièrement suivant le même tableau, trois formes prolongées chez des malades hospitalisés tardivement, à la quatrième ou sixième semaine de la maladie. En outre, une forme ictérique, bien que traitée dans les délais normaux, n'a pas semblé être influencée beaucoup par le traitement : la défervescence a été très longue à obtenir, et ces auteurs se sont demandé si, dans ces formes ictériques, l'absorption du médicament n'était pas entravée.

Claisse et Deuil (26), à la Clinique Médicale de l'Hôpital Cochin, rapportent une observation de paratyphoïde B avec hépatite ictérigène, où l'action de la chloromycétine a été difficile à juger. L'ictère n'a régressé que lentement, et la température n'a paru influencée que faiblement.

Les mêmes auteurs signalent un cas de typhoïde compliquée de phlébite où la chloromycétine n'a entraîné aucune modification clinique dans l'évolution de la maladie, la température étant restée aux environs de 38°5 pendant plus de 5 semaines malgré le traitement.

Tous ces cas ont en commun un foyer profond, sans doute mal atteint par l'antibiotique parce que mal irrigué ; la complication évidente ou cachée qui entretient la septicémie jusqu'à l'acquisition de l'immunité.

Les cas de formes ictériques méritent peut-être d'être rapprochés de celui de notre malade de l'observation N° 3 chez qui la chloromycétine fut retrouvée dans le sang à un taux extrêmement faible. Il est possible que cette anomalie dans le cycle de diffusion de l'antibiotique soit sous la dépendance d'une dégradation de la chloromycétine dans l'organisme en dérivé inactif, par conséquent impossible à déceler par les méthodes de dosage habituellement utilisées en clinique et qui reposent sur des données biologiques. Une étude approfondie du métabolisme du chloramphénicol, que nous emprunterons aux auteurs américains, nous permettra de vérifier le bien-fondé de cette hypothèse.

TROISIEME PARTIE

-:-

Après un rappel des propriétés physico-chimiques de la chloromycétine, nous étudierons dans cette troisième partie le contrôle du traitement antibiotique par la détermination de la concentration dans les humeurs, l'excrétion du chloramphénicol, ce qui nous entraînera naturellement à envisager le métabolisme de cet antibiotique dans l'organisme.

Nous étudierons ensuite les différents métabolites du chloramphénicol et les processus qui peuvent entrer en jeu dans leur formation, ce qui nous permettra de préjuger du niveau de la dégradation au cours de la diffusion de l'antibiotique.

D'autre part, nous essaierons de déterminer à quel moment, au cours de son cycle de diffusion, l'antibiotique doit atteindre le germe dans le cas particulier de la fièvre typhoïde.

La confrontation de ces deux dernières données nous permettra de saisir dans quelles conditions le traitement antibiotique peut rester inefficace.

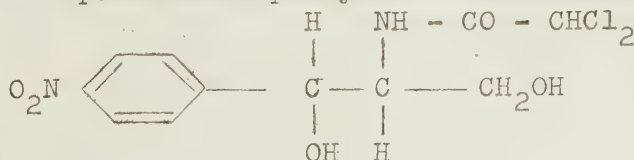
o

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DU CHLORAMPHENICOL

-:-

Cet antibiotique a été extrait en 1947 des cultures de *Streptomyces Venezuelae* par Burkholder et d'autre part Gottlieb, sous le nom de chloromycétine.

Sa formule a été connue assez vite : c'est le D(-) thréo- 1 -para-nitro-phényl-2-dichloroacétamido-1,3-propanediol.



La présence de chlore et surtout du groupement nitré $-NO_2$ en para sont caractéristiques.

Celle de deux atomes de carbone asymétriques entraîne l'existence de quatre stéréoisomères dont trois sont inactifs biologiquement et doivent être éliminés au cours de la préparation du produit par synthèse.

Le produit actif est le lévogyre.

La synthèse chimique a été réalisée par Crooks et Rebstock. Par voie synthétique, c'est le produit racémique qui est d'abord obtenu. On doit ensuite isoler le produit lévogyre, qui a reçu le nom de chloramphénicol.

L'antibiotique obtenu par synthèse et celui de fermentation ont la même activité biologique, comme l'ont montré Smadel, Jackson Ley et Lewthwaite en l'expérimentant sur des rickettsioses.

Propriétés physiques

Le chloramphénicol se présente sous la forme d'une poudre micro-cristalline incolore, de saveur amère. Il cristallise en aiguilles ou en plaques.

Peu soluble dans l'eau (2,5 pour 1000 à 25°), l'antibiotique est soluble dans les solvants organiques : méthanol, éthanol, butanol, acétone, propylène-glycol.

Stabilité

Très thermostable, il résiste à l'ébullition pendant 5 heures. Une solution à une température de 5° est active pendant un mois. Relativement stable en solution acide, il est détruit en solution alcaline.

CONTROLE DU TRAITEMENT

-:-

Le contrôle d'un traitement antibiotique en général est un problème simple au point de vue théorique. Il suffit de comparer le taux de sensibilité du germe au taux thérapeutique, c'est-à-dire au taux d'antibiotique trouvé dans le sang à la suite du traitement prescrit. Si la sensibilité du germe est inférieure au taux thérapeutique, le traitement a toute chance d'être couronné de succès.

En pratique, nous verrons combien ces données théoriques

prêtent à discussion dans le cas particulier de la fièvre typhoïde à cause du retranchement des germes dans les foyers adénoïdiens et du métabolisme propre du chloramphénicol.

METHODE DE TITRAGE DE LA CHLOROMYCETINE DANS LES HUMEURS

La technique utilisée en clinique est identique à celle qui a été décrite pour rechercher la sensibilité d'un germe en milieu liquide ; mais ici, on fait agir le liquide dans lequel on veut détecter l'antibiotique sur un germe connu, dont la souche a été étalonnée avec précision.

Nous décrirons encore ici la technique utilisée par Chabbert (3).

Le germe-test utilisé est un paracolon intermédiaire, sensible à 0,60 gamma par cm³.

Un premier titrage lâche est entrepris, en effectuant des dilutions du liquide humoral à doser suivant la même gamme de dilutions que celle employée pour diluer l'antibiotique lorsqu'on veut déterminer la sensibilité d'un germe.

1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256.

Le calcul se fait en divisant le taux de sensibilité du germe-test par la dilution inhibitrice.

Ce titrage ne donne, avec une grosse marge d'erreurs, que le taux probable. Le titrage précis se fait en utilisant une dilution de sérum deux fois plus forte que la dilution inhibitrice déterminée par le titrage lâche.

RESULTATS

Les résultats publiés par Chabbert sont les suivants (5):

Après une prise unique de 1 gramme, par voie buccale :

2 heures.....	14 gammas
4 heures.....	6 gammas
6 heures.....	3 gammas
8 heures.....	0 gamma

En cours de traitement, chez un malade recevant 0,25 gramme toutes les deux heures, les taux suivants sont observés dans le sang :

½ heure	5 gammas
1 heure.....	18 gammas
2 heures.....	10 gammas
3 heures.....	14 gammas

TAUX SANGUINS DU CHLORAMPHENICOL COMPARES AUX TAUX URINAIRES A LA MEME HEURE

Entreprises par Ley, Smadel et Crocker (27) dans leur étude princeps sur la question de la concentration du chloramphénicol dans les humeurs, ces recherches ont été conduites de la façon suivante sur des médecins volontaires :

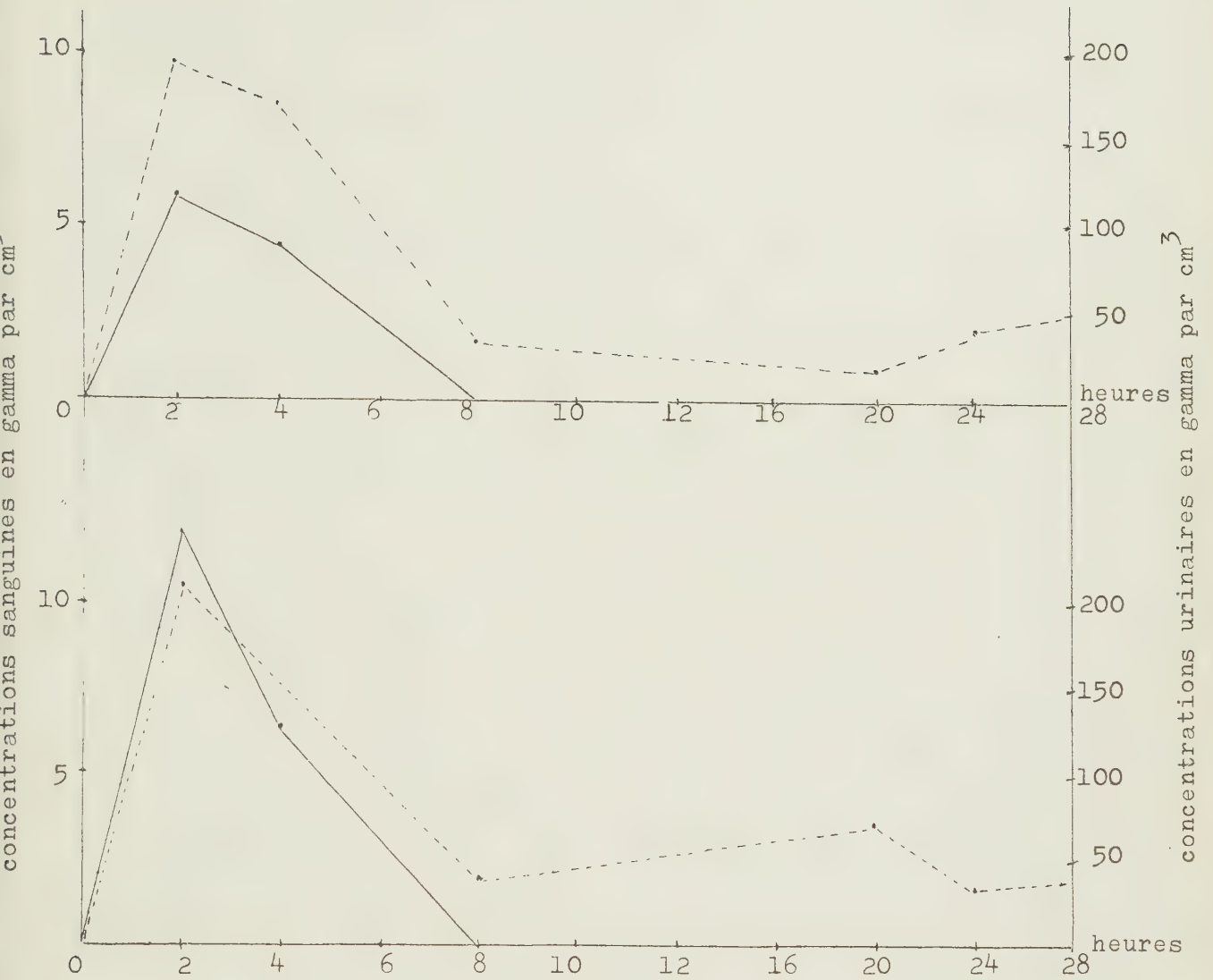
deux sujets reçoivent d'abord une dose de un gramme de chloromycétine par la voie buccale, suivie d'un traitement prolongé pendant dix jours à la dose de un gramme par jour répartie par prises de 0,20 gramme toutes les 4 heures, sauf à 4 heures du matin.

Les concentrations sanguine et urinaire de la chloromycétine trouvées chez chaque sujet sont représentées sur la figure N° 5. Les deux courbes montrent un maximum à la deuxième heure chez les deux sujets. Les taux sanguins tombent ensuite progressivement pour devenir nuls à la huitième heure. Les taux urinaires, voisins de 200 gammas par cm^3 à la deuxième heure, tombent progressivement à 50 gammas à partir de la huitième heure, et restent à peu près à ce taux pendant les dix jours du traitement.

Dans une deuxième expérience, deux sujets volontaires reçoivent une première dose de deux grammes, suivie 8 heures après par une nouvelle dose de 0,50 gramme en une fois ; les résultats sont représentés sur la figure N° 6.

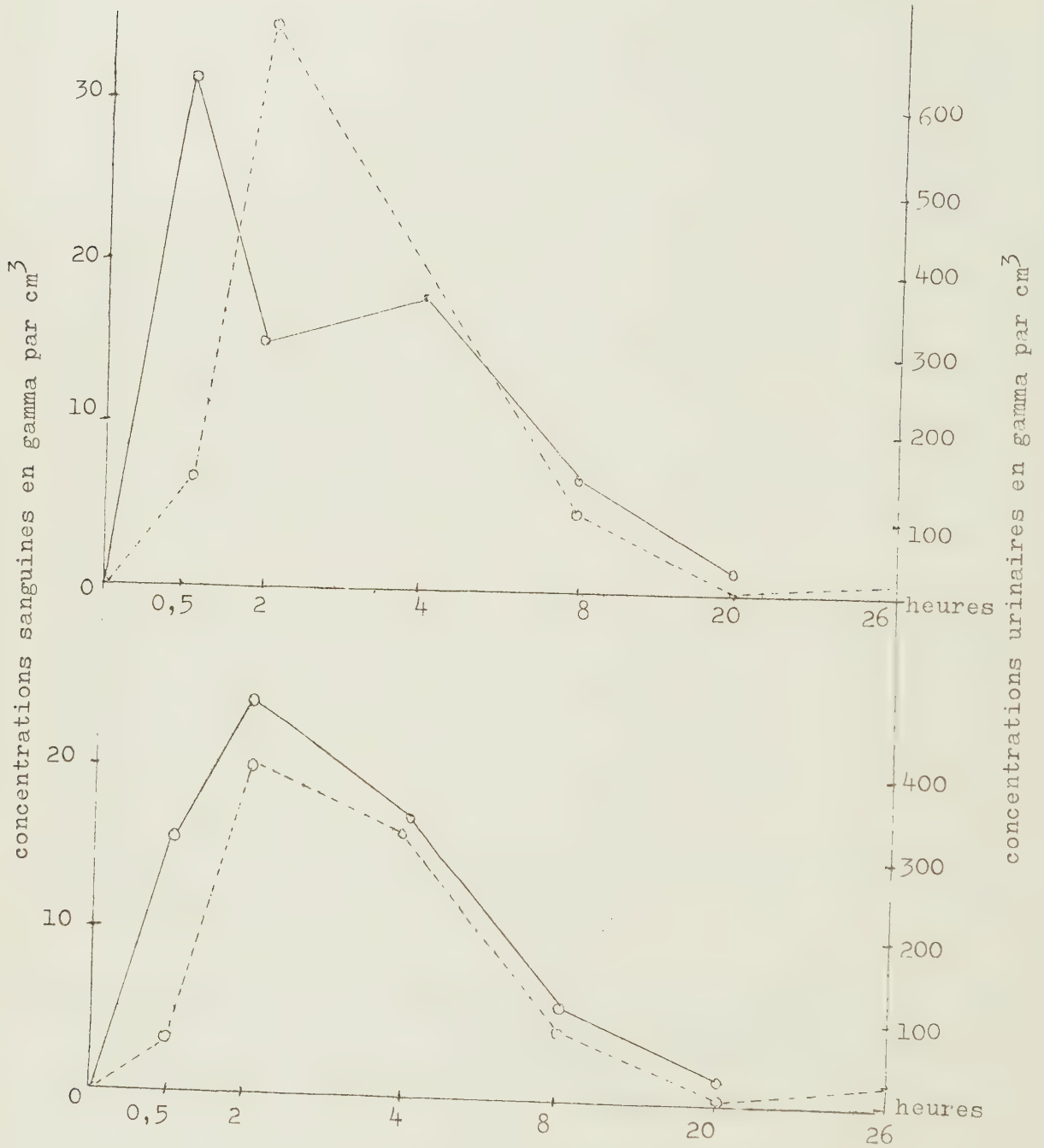
Des concentrations relativement élevées (15 et 30 gammas) furent trouvées dans le sang 30 minutes après l'absorption du médicament ; en outre, au même moment, la drogue était déjà présente dans l'urine à des taux appréciables. Le maximum de l'excrétion urinaire se situait à la deuxième heure, atteignant les valeurs de 670 et 380 gammas par cm^3 respectivement.

Ces expériences nous prouvent que le chloramphénicol est rapidement absorbé et rapidement excrété. Les concentrations sanguines sont suffisantes, puisqu'elles dépassent largement les concentrations inhibitrices des germes, Mais nous pouvons constater que, si nous comparons les résultats obtenus chez deux sujets normaux placés dans les mêmes conditions thérapeutiques, ceux-ci ne sont pas superposables : chez l'un on trouva une concentration de 6 gammas quand l'autre avait à la même heure et



Concentrations sanguine et urinaire de la chloromycétine
chez 2 sujets après prise de 1 g, puis 1 g par 24 h.

— concentration sanguine
- - - concentration urinaire



Concentrations sanguines et urinaires chez 2 sujets
ayant reçu une première dose de 2 g, puis 0,50 g de
chloromycétine 8 heures après.

— concentration sanguine
- - - concentration urinaire

après la même dose une concentration de 12 gammas. On peut se demander dans quelles limites oscilleraient les résultats de ces expériences si celles-ci étaient faites sur une grande échelle.

Hewitt et Williams (28) , en refaisant ces expériences sur un très grand nombre de cas, nous donnent une réponse à cette question.

VARIATIONS INDIVIDUELLES DU TAUX DE CHLORAMPHENICOL DANS LE SANG

Nous ne retiendrons de leurs expériences que la partie la plus significative, c'est-à-dire celle qui a été faite sur le plus grand nombre de cas.

Un groupe de 26 sujets reçoivent une dose unique de un gramme de chloramphénicol. La concentration sanguine est mesurée à la première heure, puis à la 3ème et 4ème heure. Les résultats sont représentés sur la figure N° 7.

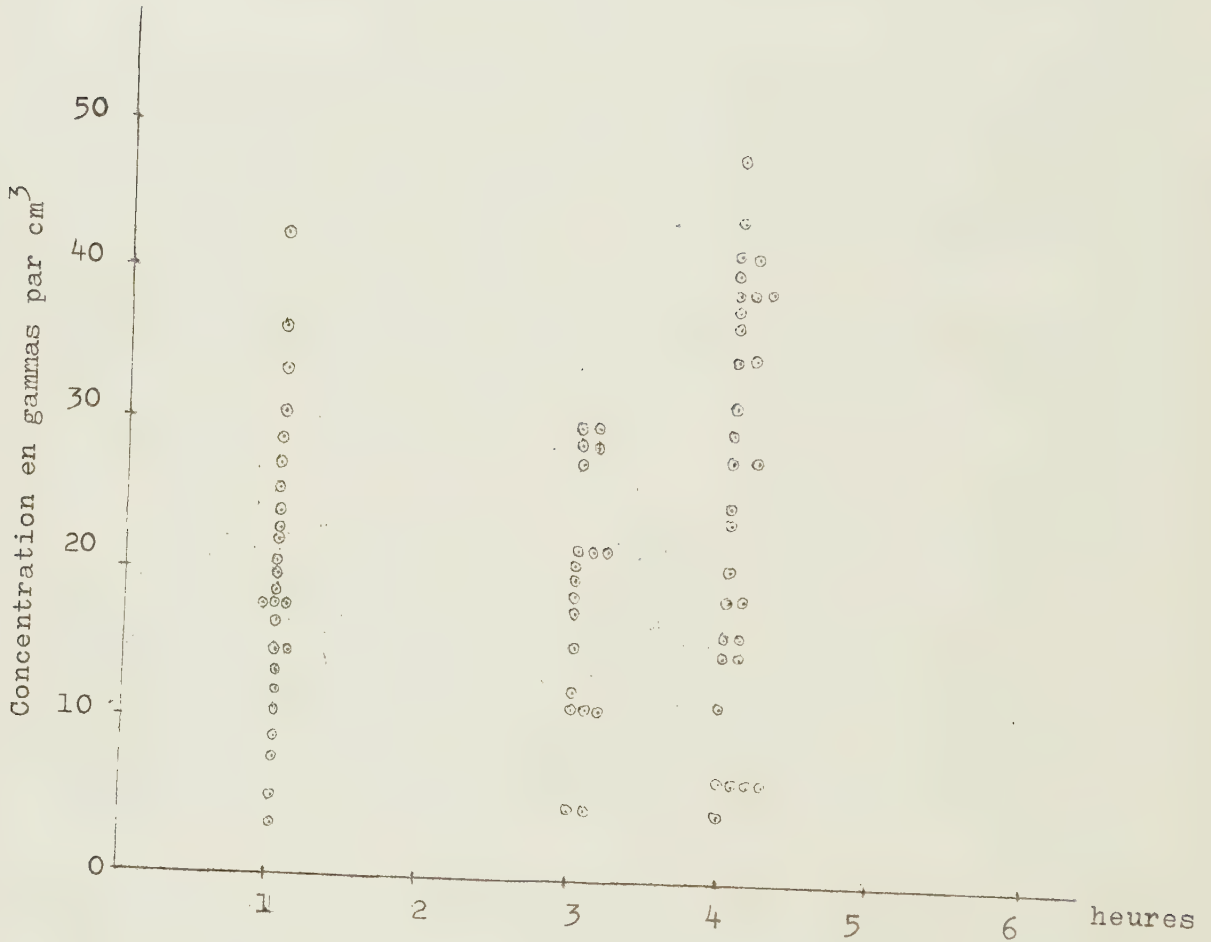
12 fois la concentration maximum fut observée à la première heure,
14 fois à la quatrième heure.

On est surtout frappé par la grande dispersion des résultats. Tandis que la concentration sérique dépasse 40 gammas chez certains sujets, à la même heure elle n'atteint pas 10 gammas chez quelques uns. Il ne s'agit pas là simplement d'un retard dans l'apparition de la concentration maxima, car, si ce phénomène intervient indiscutablement, chez d'autres sujets, la concentration resta basse dans chaque échantillon prélevé pour tomber ensuite dans les mêmes délais que chez les autres sujets.

Cette dispersion des résultats est très curieuse à considérer, et est tout à fait opposée à ce que l'on observe avec la pénicilline ou la streptomycine. La concentration sanguine après l'administration de ces deux antibiotiques présente toujours une montée en flèche une heure après l'administration, suivie par une décroissance progressive.

Si nous considérons maintenant l'excrétion urinaire du chloramphénicol, nous retrouvons encore une autre différence avec les résultats obtenus avec la pénicilline et la streptomycine. Après une dose de deux grammes par jour, 4,5 pour cent sont retrouvés dans les urines. Après 4 grammes, on retrouve 10 pour cent du produit, et après 6 grammes, 6 pour cent. Il est donc impossible de retrouver de fortes doses du produit dans les urines, et d'autre part, la quantité excrétée n'est pas fonction de la dose employée.

Ces divergences ne peuvent s'expliquer que par la transformation in vivo d'une grande quantité de chloromycétine en dérivés bactériologiquement inactifs.



- Fig. 7 -

Concentrations sanguines du chloramphénicol
à la première, 3ème et 4ème heure chez 26
sujets ayant reçu la même dose.

METABOLISME DU CHLORAMPHENICOL

Les premières bases fondamentales du métabolisme du chloramphénicol nous ont été apportées par Glazko et ses collaborateurs (30) grâce à la mise au point d'une méthode de dosage chimique, colorimétrique, du chloramphénicol. Ce dosage en effet n'est pas spécifique de l'antibiotique, mais englobe tous les dérivés nitrés aromatiques. Une méthode d'extraction sélective permet de détecter la fraction qui correspond au chloramphénicol. Plus simplement, il suffira de confronter les résultats obtenus par le dosage chimique avec ceux du dosage biologique pour juger de l'importance de la dégradation dans l'organisme.

Principe du dosage chimique des dérivés nitrés aromatiques

Cette méthode d'analyse est basée sur la réduction quantitative du groupement nitré $-NO^2$ en para pour former une amine primaire aromatique, ou aryle-amine. L'agent réducteur le plus satisfaisant s'est révélé être le chlorure de titane.

L'aryle-amine ainsi formée est ensuite détectée par la méthode de diazotation classique de Bratton-Marshall. La diazotation est effectuée par combinaison de la molécule de l'amine primaire aromatique avec le nitrite de soude. Après copulation avec le réactif de Bratton-Marshall, la densité optique est lue au spectrophotomètre.

Parallèlement, un autre dosage est entrepris dans lequel on supprime le premier temps de réduction, de façon à détecter les aryle-amines qui peuvent être présentes avant la réduction.

Les résultats sont exprimés en équivalents de chloramphénicol.

Résultats (32)

1° Dans le sang

Après administration de chloramphénicol par la voie buccale chez l'homme, les taux de concentration sérique mesurés par la méthode chimique sont seulement un peu plus élevés que ceux obtenus par la méthode microbiologique, ce qui signifie que le principal composé nitré dans le sang est le chloramphénicol lui-même, doué de ses propriétés biologiques. Il n'y a pas d'augmentation notable des aryle-amines avant la réduction.

Ces résultats sont représentés sur la figure N° 8.

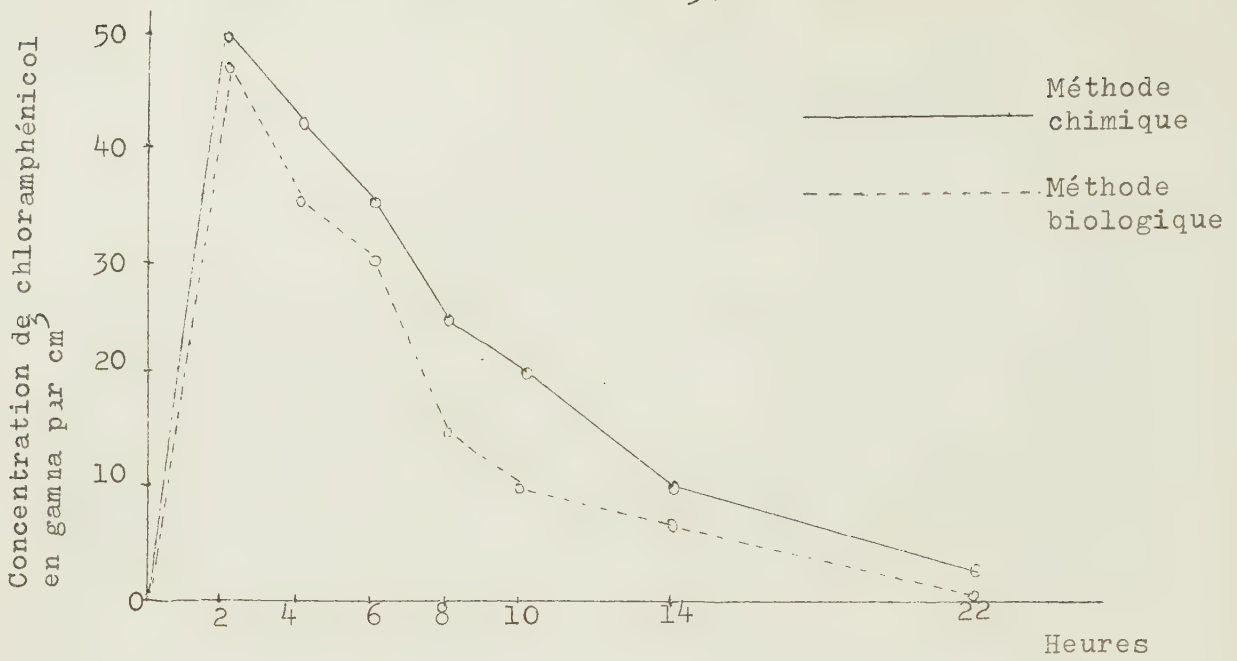


Fig. n° 8 - Concentrations sanguines du chloramphénicol chez l'homme mesurées par les méthodes chimique et biologique

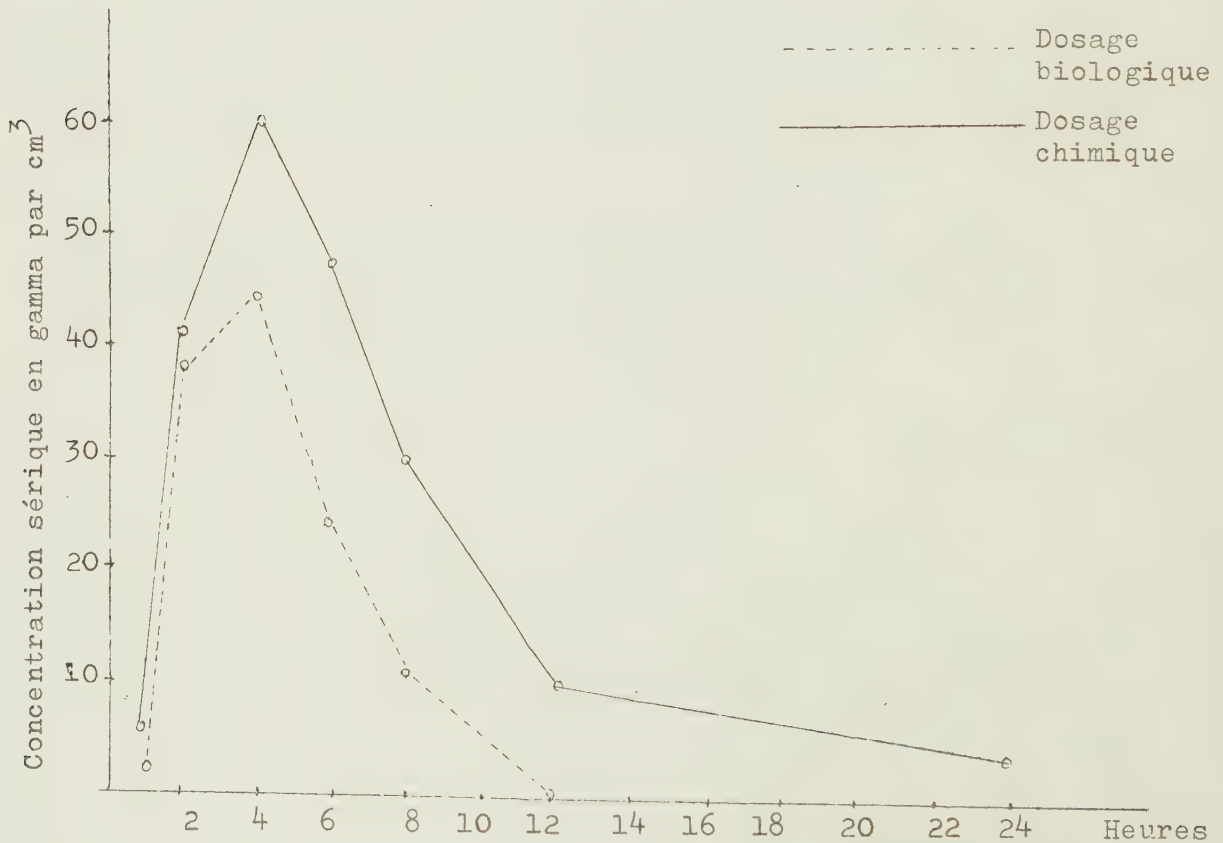


Fig. 9 - concentrations sanguines chez le chien.

Chez le chien, les résultats sont différents. Après les deux premières heures, les taux obtenus par la méthode chimique sont bien supérieurs à ceux obtenus par la méthode microbiologique, comme le montre la courbe de la figure N° 9.

2° Excrétion intestinale

Chez l'homme, l'excrétion du chloramphénicol par la voie fécale est extrêmement faible, atteignant à peu près un pour cent de la dose ingérée. Elle se fait sous forme de composés nitrés et d'aryle-amines.

3° Excrétion biliaire

Parallèlement, l'excrétion biliaire est aussi très faible. Cette étude de l'excrétion biliaire ne peut être faite que sur un sujet porteur d'une fistule biliaire, si le chloramphénicol est administré par la voie buccale. En effet, le dosage des composés nitrés dans la bile retirée par tubage duodénal est nécessairement faussé par la présence de l'antibiotique dans le tractus digestif.

Dans ces conditions, la méthode colorimétrique permet de retrouver 2,7 pour cent de la dose, tandis que par la méthode microbiologique, on ne retrouve que 0,14 pour cent.

Chez l'animal

Chez le chien, comme chez le cobaye ou le rat, l'excrétion biliaire et fécale sont beaucoup plus importantes que chez l'homme. Elle se fait sous forme de composés nitrés et d'aryle-amines.

Glazko, Wolf, Dill et Bratton (32), expérimentant sur le rat, ont montré que l'excrétion fécale est secondaire à l'excrétion biliaire. Après avoir lié le tractus intestinal d'un rat à des niveaux différents, ils administrent du chloramphénicol par la voie sous-cutanée. Par la méthode de dosage colorimétrique, ils retrouvent pratiquement tous les composés nitrés et les aryle-amines dans la section duodénale du tube digestif, près de l'aboutissement du canal cholédoque.

4° Excrétion urinaire

Nous avons déjà vu que chez l'homme, par la méthode biologique, on retrouve environ 10 pour cent de la dose totale ingérée dans les urines de 24 heures, ce qui ne peut nous surprendre, étant donné la faible solubilité dans l'eau du chloramphénicol. Il est prévisible que l'organisme va l'éliminer sous forme de dérivé soluble.

Un sujet reçoit 0,50 g de chloramphénicol par la bouche

en une fois ; on fait vider la vessie juste avant la prise du médicament, et cet échantillon d'urine sert de contrôle pour mesurer les aryle-amines ou les dérivés nitrés qui pourraient exister avant l'administration de l'antibiotique. Les urines sont collectées par miction volontaire à intervalles déterminés ; on mesure le volume de chaque échantillon et on fait l'analyse par les méthodes chimique et biologique.

Les résultats sont représentés sur la figure N° 10.

L'excrétion maximum déterminée par la méthode microbiologique se situe 1 heure et demie après l'administration du médicament, tandis que par la méthode chimique, on trouve une excrétion maximum des composés nitrés 2 heures après l'administration.

Le taux de chloramphénicol actif retrouvé dans les 24 heures atteint ici 7,5 pour cent de la dose totale administrée, tandis que le taux des composés nitrés excrétés dans la même période représente 87,8 pour cent de la dose.

Chez le chien, par contre, on ne retrouve, par la méthode chimique que 54,7 pour cent de la dose, sous forme de composés nitrés, et 6,3 pour cent sous forme de chloramphénicol actif.

Cette étude nous donne de grands renseignements sur la circulation du chloramphénicol dans l'organisme.

Administré par voie buccale, l'antibiotique est rapidement absorbé, comme le prouve sa présence dans le sang à des taux élevés une demi-heure après l'ingestion.

Il est rapidement métabolisé et rapidement excrété, comme le montre la précoce élimination urinaire, principalement sous forme de métabolite inactif.

La présence de dérivés nitrés inactifs dans le sérum à partir de la deuxième heure peut théoriquement être interprétée de deux façons :

- soit qu'il se produise une dégradation du chloramphénicol dans le sang,

- ou bien par la présence dans le tractus intestinal de dérivés de dégradation du chloramphénicol, l'absorption digestive s'accomplissant sur ces dérivés inactifs.

L'étude comparative de l'excrétion du chloramphénicol chez l'animal et chez l'homme nous incite à pencher vers cette dernière hypothèse. En effet, chez l'animal, le taux des métabo-

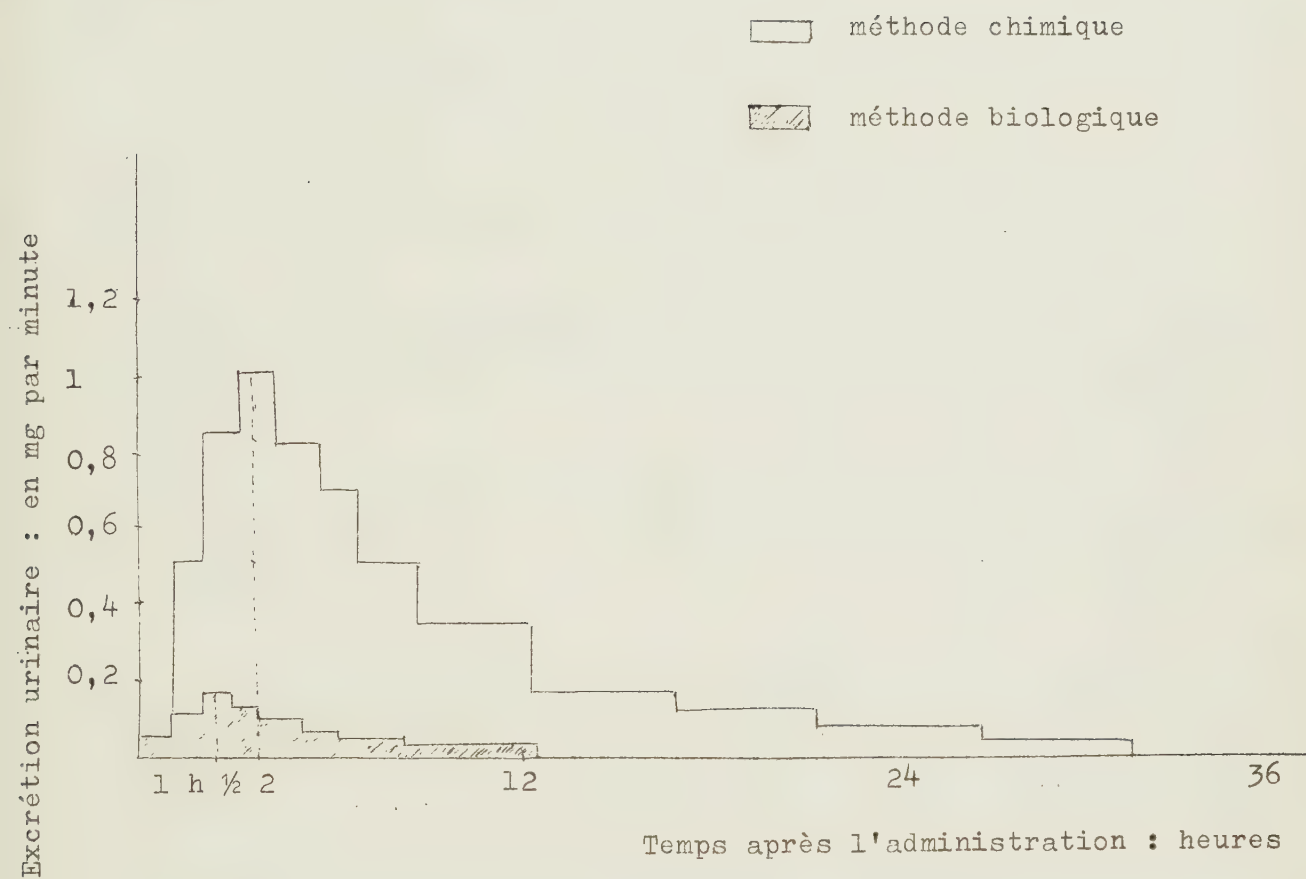


Fig. N° 10 - Elimination urinaire de chloramphénicol. Comparaison entre les résultats du dosage microbiologique et du dosage chimique.

lites inactifs du chloramphénicol dans le sérum à partir de la deuxième heure est bien plus élevé que chez l'homme. D'autre part, une autre particularité que nous retrouvons chez l'animal est l'existence d'une excrétion biliaire notable, donc la présence dans le tractus intestinal de dérivés nitrés et aminés du chloramphénicol dès qu'apparaît l'excrétion biliaire de l'antibiotique.

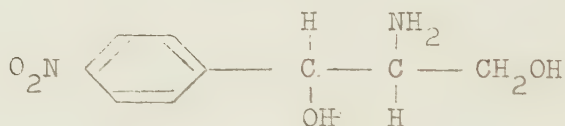
Quels sont les métabolites du chloramphénicol ?

Les mêmes auteurs américains (31) ont isolé de l'urine par chromatographie trois composés nitrés aromatiques :

- le premier est le chloramphénicol lui-même,
- le deuxième est un dérivé d'hydrolyse du chloramphénicol. La réaction d'hydrolyse a lieu au niveau de la fonction amide de la chaîne latérale et aboutit à la formation d'une amine primaire. C'est le

D(-) thréo-1-para-nitrophényl-2-amino-1,3-propanediol.

Sa formule est la suivante :



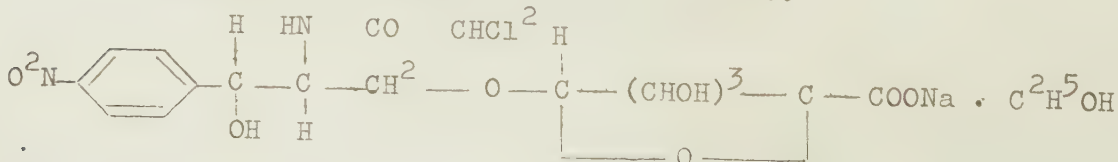
Ce corps n'a aucune activité biologique.

- le troisième est un conjugué du chloramphénicol avec l'acide glycuronique.

Ce composé glycuronique a été isolé de l'urine humaine sous forme d'une poudre blanche, très soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'acétone, et insoluble dans l'éther. Très hygroscopique, il vire au brun à l'humidité.

Les méthodes d'analyse qualitative ont permis de déceler dans la molécule la présence de chlore, d'un groupement nitré aromatique, et d'acide glycuronique.

Sa structure probable est la suivante.



Son poids moléculaire est de 567.

La molécule de chloramphénicol n'est altérée à aucun autre endroit qu'au niveau de la conjugaison avec l'acide glycuronique, sur un oxydryle d'une fonction alcool.

Ce corps est dénué de toute activité biologique.

Il est possible de restituer le chloramphénicol actif en scindant la molécule par hydrolyse enzymatique à l'aide d'une glycuronidase.

L'acide glycuronique est presque toujours fixé sur la fonction alcool en position 3.

A côté de ces dérivés nitrés du chloramphénicol, seuls dérivés retrouvés dans l'urine, il faut faire une place aux dérivés aminés, retrouvés dans les selles, qui résultent de la réduction du groupement nitré en para en fonction amine.

Mode de formation des métabolites du chloramphénicol

Les mêmes auteurs américains (32), au cours de leur expérimentation, ont mis en évidence le rôle de la flore intestinale dans la dégradation du chloramphénicol et des dérivés nitrés.

En analysant le contenu intestinal du rat après injection sous-cutanée de chloramphénicol, ils constatèrent que les dérivés nitrés prédominent pendant les quatre premières heures, puis la concentration des aryle-amines augmente, tandis que les dérivés nitrés décroissent. A la 7ème heure, on ne retrouve pratiquement que des aryle-amines.

De même, le liquide recueilli après lavage du tractus intestinal mis à l'étuve pendant une nuit à 38°, est enrichi de deux fois sa valeur primitive en aryle-amines, tandis que décroît parallèlement le taux des composés nitrés.

Ces travaux ont été complétés par Smith et Worrel (35), qui étudient au laboratoire la transformation du chloramphénicol en présence de cultures microbiennes.

1° Dégradation du chloramphénicol par les bactéries

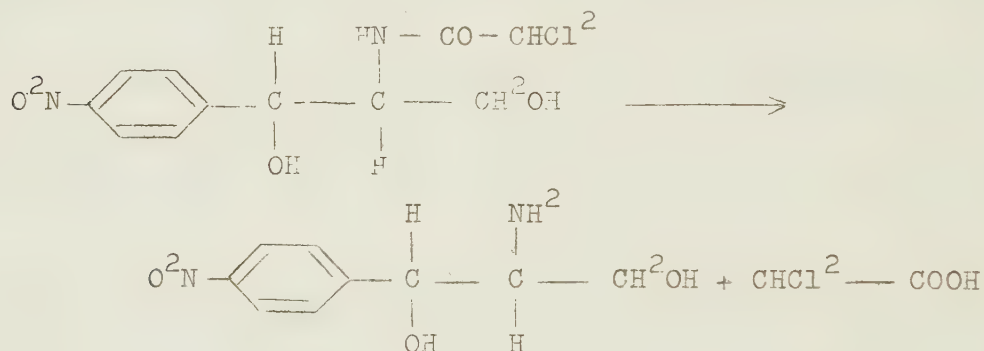
1 - Hydrolyse enzymatique

Le chloramphénicol est introduit dans des milieux de culture en pleine croissance de *Escherichia Coli*, *Bacillus Mycoides*, *Proteus Vulgaris* et *Bacillus Subtilis*. Après séjour de 24 heures à l'étuve, la perte du pouvoir bactériostatique des filtrats pro-

venant de ces cultures est suivie par dosage microbiologique du chloramphénicol.

Le pouvoir d'hydrolyser l'antibiotique est très variable suivant le germe ; les cultures de *Proteus vulgaris* et *Bacillus subtilis* sont deux fois plus actives que celles de *Bacillus Mycoides* et près de trois fois celles de *Escherichia Coli*.

A partir de filtrats de cultures datant de deux à quatre semaines, on a isolé un enzyme qui est libéré par les corps microbiens dans le milieu de culture. Cet enzyme, qui agit par hydrolyse au niveau de la fonction amide de la chaîne latérale du chloramphénicol a été désigné sous le nom d'enzyme A, pour le distinguer d'autres enzymes capables d'intervenir dans la destruction du chloramphénicol au niveau d'autres liaisons de la molécule. L'enzyme A libère la base aminée correspondante et l'acide dichloroacétique, suivant la réaction :



Les conditions optima pour obtenir l'hydrolyse enzymatique du chloramphénicol sont un pH égal à 7,5, une température de 37°5 à 40°, pour une concentration de 2 milligrammes par cm³ du substrat, par conséquent à peu près le maximum de solubilité de l'antibiotique.

2 - Réduction enzymatique

Nous avons déjà vu le rôle probable de la flore intestinale dans la dégradation du chloramphénicol en amines aromatiques. Il est probable que les bactéries possèdent aussi un système enzymatique capable de convertir le chloramphénicol en dérivé aminé. De fait, il en est ainsi (41).

Ici encore les résultats varient avec la souche microbienne étudiée.

Escherichia Coli peut transformer environ 40 pour cent du

chloramphénicol présent dans le milieu de culture, tandis que *Bacillus Mycoides* transforme 8 pour cent, *Bacillus subtilis* 28 pour cent, et *Proteus vulgaris* 16 pour cent.

Les conditions optima sont les mêmes que pour l'hydrolyse enzymatique.

Nature de l'enzyme

Il s'agit probablement d'une déshydrogénase, qui agit en transférant l'hydrogène d'un acide organique (acide lactique, acide formique), sur le groupement nitré.

E. Coli possède une acide formique déshydrogénase
une acide lactique "
une acide succinique "
et une glucose déshydrogénase.

Le chloramphénicol joue le rôle d'accepteur d'hydrogène, peut-être accepteur direct, plus probablement il est le dernier accepteur d'hydrogène d'une longue chaîne d'oxydo-réduction.

De plus, la base aminée, dérivée par hydrolyse du chloramphénicol peut aussi subir la réduction enzymatique pour donner l'aryle-amine correspondante. Or cette base aminée est réduite environ deux fois plus vite que le chloramphénicol lui-même.

D'autre part, il semble bien que la rapidité de la réaction d'hydrolyse est plus grande que celle de la réduction.

Il est donc très probable que la dégradation enzymatique du chloramphénicol commence par l'hydrolyse et est suivie par la réduction de la base aliphatique qui en résulte.

2° Dégradation par les enzymes tissulaires

L'action des enzymes tissulaires sur le chloramphénicol a été étudiée par Glazko et ses collaborateurs (32), qui mettent en présence des fragments de viscères de rat et de cobaye et une solution de l'antibiotique. Des fragments de un gramme de foie de rat sont hachés au rasoir et mis en suspension dans 5 cm³ de solutions à différents pH. Un cm³ d'une solution contenant 940 gammas de chloramphénicol est introduit dans chaque échantillon et les tubes sont portés à l'étuve pendant une heure. Le filtrat est ensuite analysé par la méthode chimique pour doser les composés nitrés et les aryle-amines, et par la méthode microbiologique pour le chloramphénicol. La plus grande perte de l'activité antibiotique est observée à pH 7 et à pH 8, atteignant à peu près un tiers de la concentration initiale. La dégradation se fait surtout sous forme de dérivés nitrés,

les aryle-amines augmentant d'une façon beaucoup plus modérée dans la préparation.

La dégradation du chloramphénicol se produit aussi en présence de fragments de rein du rat et avec le foie et le rein du cobaye. Cette réaction est complètement arrêtée si l'on chauffe les préparations de tissus à 60° pendant 5 minutes, ce qui prouve sa nature enzymatique.

3° Formation du dérivé glycuco-conjugué

La synthèse du dérivé glycuco-conjugué du chloramphénicol s'effectue dans le foie, suivant le procédé général de détoxication de l'organisme pour les dérivés phénoliques.

Importance de ces différents processus de catabolisme chez l'homme.

La glycuco-conjugaison est le principal mode de dégradation du chloramphénicol chez l'homme. Ce dérivé, en effet, représente la majeure partie des dérivés inactifs retrouvés dans l'urine, à côté du dérivé d'hydrolyse, présent dans des proportions beaucoup moindres.

Ce dernier phénomène intervient aussi d'une façon indéniable. C'est sous cette forme, en partie complétée par la réduction, en aryle-amines, que l'antibiotique est excrété par la bile et les matières fécales.

Nous avons étudié quelques exemples de systèmes enzymatiques capables de produire l'hydrolyse et la réduction du chloramphénicol. Il est fort probable que bien d'autres systèmes enzymatiques encore inconnus peuvent intervenir dans cette dégradation à n'importe quelle phase du cycle de l'antibiotique, mais nous ne retiendrons que ceux qui sont susceptibles d'avoir des répercussions cliniques, c'est-à-dire ceux qui peuvent dégrader la chloromycétine avant qu'elle n'ait atteint le germe.

Lieu d'action de la chloromycétine sur le bacille typhique

Dans le cas particulier de la fièvre typhoïde, la chloromycétine n'atteint pas le germe dans le sang, comme c'est le cas dans l'antibiothérapie des septicémies d'origine veineuse ou endocarditique. S'il en était ainsi, on pourrait facilement choisir un autre antibiotique pour traiter la fièvre typhoïde : il suffirait de comparer la sensibilité du germe au taux thérapeutique, pour prévoir une action rapidement favorable du médicament. Or il n'en est pas ainsi.

Plusieurs auteurs ont essayé, d'après les résultats de l'antibiogramme, de traiter la dothiéntérie par d'autres anti-

biotiques. Le germe, en effet, est assez régulièrement sensible à l'auréomycine et à la streptomycine. Knight et Sanchez (44), traitant 34 cas de typhoïde dont la sensibilité du germe à l'auréomycine était de 1,60 gamma en moyenne, obtinrent des résultats très médiocres. Il en est de même avec la streptomycine. Crosnier, Besseige, Laigret, Meghe (49) obtiennent en clinique des résultats discordants, bien qu'ils reconnaissent que l'action de la streptomycine in vitro sur les salmonelles soit indiscutable.

Il y a donc quelque chose de particulier dans la réussite du traitement antibiotique de la fièvre typhoïde, qui tient à l'origine adénoïdienne de la septicémie, comme l'ont montré Reilly, Compagnon, Tournier, Bastin et du Buith (29). Ces auteurs prouvèrent par expérimentation sur l'animal, que ce sont ses propriétés de se concentrer plus fortement dans la lymphe que dans le sang qui font de la chloromycétine l'antibiotique de choix de la fièvre typhoïde. Ces propriétés sont probablement dues, outre au mode d'administration buccale du médicament, à sa faible solubilité dans l'eau et à sa grande solubilité dans les solvants des graisses.

Par conséquent, c'est très tôt au cours de son cycle de diffusion, avant son passage dans le sang, que l'antibiotique atteint le germe.

Interprétation.

Nous voyons donc la valeur toute relative qui doit être attribuée au dosage de la concentration sérique du chloramphénicol pour le contrôle du traitement, cette concentration sérique n'étant pas forcément parallèle à la concentration lymphatique qui, elle, échappe à nos investigations, et ce n'est que dans les cas où la faible concentration sérique correspondra à l'absence d'action thérapeutique qu'on pourra mettre en cause l'inactivation du chloramphénicol.

L'action de l'antibiotique s'exerçant avant son passage dans le sang, nous ne pouvons retenir que les processus de dégradation qui peuvent intervenir à cette phase du cycle. Or nous avons déjà insisté sur l'importance des germes intestinaux dans la dégradation du chloramphénicol in vivo et in vitro.

On peut donc penser qu'une modification du milieu intestinal chez certains sujets peut entraîner une dégradation de l'antibiotique avant que se produise l'absorption digestive. Nous remarquerons à ce sujet que plusieurs fois au cours de l'observation clinique les fièvres typhoïdes mal influencées par le traitement étaient des formes ictériques. L'absence de bile dans le tractus digestif, en modifiant le pH et la flore intestinale, est susceptible de favoriser ces phénomènes.

CONCLUSIONS

--

Nous nous sommes proposé dans ce travail de résoudre le problème suivant : existe-t-il des fièvres typhoïdes résistant cliniquement à la chloromycétine, et quelle est, éventuellement, la cause de cette résistance ?

1° Il est exceptionnel que la résistance du germe puisse être mise en cause. Les *Salmonella Typhi* et *Paratyphi* sont sensibles en moyenne à des taux de concentration en antibiotique allant de 0,25 gamma à 6 gammas par cm^3 , suivant la technique choisie.

La résistance naturelle des souches est exceptionnelle ; elle est signalée par un seul auteur.

La résistance acquise *in vivo* est aussi exceptionnelle ; nous en avons relevé trois cas dans la littérature.

Enfin, la résistance acquise *in vitro* est difficile à obtenir et n'est pas définitive.

2° La pratique hospitalière courante, en particulier celle de l'Hôpital Claude-Bernard, nous montre que la défervescence des fièvres typhoïdes est obtenue très régulièrement par la chloromycétine seule en 5 jours en moyenne, peut-être un peu plus lentement lorsque le traitement est entrepris tardivement. Sur 150 malades, nous avons relevé seulement deux cas où l'évolution n'a pas semblé influencée par le traitement.

Ces résultats sont en opposition avec les faits constatés par plusieurs auteurs, en particulier au sujet de l'épidémie d'Alger, et à propos de l'épidémie de Lyon chez les militaires. Ces divergences peuvent être expliquées de plusieurs façons :

a) Par la différence de pouvoir endotoxique des germes, qui peut varier d'un échantillon à l'autre.

b) Par le terrain atteint par l'épidémie. C'est ainsi que l'on peut comprendre la sévérité particulière des épidémies d'Algérie, qui frappent des sujets fragiles par leur race, mais aussi

fragilisés par leurs conditions de vie, sujets sous-alimentés, et hospitalisés à une phase avancée de leur maladie.

c) Par l'infection massive. C'est ainsi que l'on peut tenter d'expliquer la gravité de l'épidémie de Lyon chez les militaires. Cette épidémie, frappant des sujets presque tous vaccinés, et chez qui la vaccination n'aurait apporté, d'après les observations publiées, aucune protection, nous laisse supposer qu'il ne s'agissait pas d'une contamination banale.

d) Enfin, la majorité des cas dits "résistants" ne sont qu'apparents. Il s'agit alors d'une mauvaise connaissance du traitement ; l'antibiotique est administré à doses trop faibles, 0,50 g par 24 heures les premiers jours chez un adulte, ce qui est inefficace et retarde l'apparition de la défervescence. La persistance de la fièvre au bout de 48 ou 72 heures fait arrêter le traitement jugé inactif ou lui adjoindre d'autres médicaments.

3° L'étude de nos deux cas qui n'ont pas semblé influencés par le traitement nous a permis de tirer les conclusions suivantes :

a) La chloromycétine est inefficace quand il existe une complication, un foyer profond qui sert de repaire dans lequel l'antibiotique pénètre mal.

b) Dans un cas, le dosage de la concentration en antibiotique du sérum n'a permis de retrouver que des traces infimes du médicament. Nous pensons qu'il s'agit alors d'une dégradation du chloramphénicol en dérivé nitré ou aminé, inactif biologiquement, donc indosable par les procédés habituels qui reposent sur des données biologiques. Cette dégradation constitue en partie le catabolisme normal de l'antibiotique, dans lequel la flore intestinale semble jouer un rôle de premier plan. Elle serait ici prématurée.

4° Au total, la réussite du traitement est étroitement liée à l'application de la thérapeutique :

a) La chloromycétine doit être administrée le plus tôt possible, dans les dix premiers jours de la maladie.

b) Elle doit être donnée d'emblée à dose suffisante, soit 50 mg par kilogramme de poids, régulièrement répartis sur les 24 heures.

c) A ce traitement antibiotique doivent être associés d'une façon constante des soins hygiéno-diététiques attentifs, visant à rétablir l'équilibre organique :

- un apport calorique suffisant, comprenant une forte ration protidique,

- une réhydratation guidée par l'ionogramme,
- de petites transfusions sanguines,

sont autant de facteurs qui tiennent sous leur dépendance la réussite du traitement.

La thérapeutique ainsi établie, il faut savoir attendre la défervescence, qui ne se produit en moyenne que le cinquième jour.

En dehors de ces conditions, on ne peut pas parler de résistance de la maladie à la chloromycétine.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : DEPARIS

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- 1 - BENHAMOU E., DESTAING F., SORREL A.
Sem.Hôp.Paris, 26, 79, 26 oct. 1950, 4107-4108
- 2 - BENHAMOU, SORREL
Presse Médicale , 1er déc. 1951
L'association des antibiotiques fongiques dans le traitement des maladies infectieuses.
- 3 - CHABBERT Y., SUREAU
Ann.Biol.Clin. 1950, n° 2, 182
- 4 - MARTIN, CHABBERT, SUREAU, Melle MOUSSET
Presse Méd. 5 août 1950, p. 865
- 5 - René MARTIN, Y. CHABBERT, SUREAU, BARMES, DEMOURS, LE MER,
Melle MOUSSET, Mme DEMOURS, SCHUR et Melle KIENER
Conc.méd. 4 mars 1950, p. 646.
- 6 - Y. CHABBERT
Titrage de la sensibilité microbienne aux antibiotiques
Ann.biol.clin. 1948, n° 9-10, p. 425-444.
- 7 - E. EDLINGER
Ann. Institut Pasteur 1950, p. 417.
- 8 - LUTZ, WITZ, Mme TROUSSEL, GIAD et NULLANS
Strasbourg Méd. Janv. 1951.
- 9 - SEDAILLAN, MARAL, EXBRAYAT
J.M.Lyon 1950, p. 627.
- 10 - BUTTIAUX et RATEL
Archives mal.app.digestif 1950, 39, p. 573
- 11 - AUBERTIN, DULONG de ROSNAY, du PASQUIER
Journal de Médecine de Bordeaux, déc. 1952, n° 12, p.1121.
- 12 - DULONG de ROSNAY et du PASQUIER
Société de biologie, 11 juin 1952.

- 13 - BENHAMOU, ALBON, DESTAING, SORREL
P.M. 24 sept. 1949
- 14 - W. EDGE
The Lancet 1950, 6607, 710.
- 15 - COLQUHOUN et WEETCH
The Lancet, 25 nov. 1950, 259, 621.
- 16 - WOODWARD, SMADEL et LEY
Annals internal medicine 1948, 29, 131.
- 17 - WOODWARD et SMADEL
J.clin.invest. 1950, 29, 87-99.
- 18 - HARVEY, VOGT et LEEDY
Antibiotics and chemotherapy 1953, 3, 208.
- 19 - ALTEMEIER et CULBERTSON
J.A.M.A. 17 fév. 1951.
- 20 - Mc LEAN, SCHWAB, HILLEGAS, SCHLINGMAN
Journ.clin.invest. 1949, t. 28, p. 953.
- 21 - COFFEY, SCHWAB et EHRLICH
Journ.infection disease, 1950, 87, 142.
- 22 - GOCKE, FINLAND, WILCOX
Journ.laboratory and clinical medicine 1951, 38, 719.
- 23 - REILLY, RIVALIER, COMPAGNON, LAPLANE, du BUIH
Annales de Médecine, 1935, t. 37, février, mars, avril.
- 24 - A. LAPORTE
Revue du Praticien, 1953, 3, n° 21, 1511.
- 25 - MOLLARET, REILLY, BASTIN et TOURNIER
Soc.Méd.des Hôp. de Paris, n° 3-4, 27 janvier 1950, p.85-96
- 26 - CLAISSE et DEUIL
Paris Médical, 14 janvier 1950
- 27 - LEY, SMADEL et CROCKER
Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1948, 68, 9.
- 28 - HEWITT et WILLIAMS
New-England J.Med. 26 janv. 1950 242, 119.
- 29 - REILLY, COMPAGNON, TOURNIER, BASTIN, du BUIH
Annales de Médecine, 1950, n° 7.

- 30 - GLAZKO, WOLF, DILL
Colorimetric methods for the determination of chloramphenicol and related nitro compounds
Arch. Biochem. 1949, 23, 411
- 31 - GLAZKO, WOLF, DILL
Separation and identification of metabolic products in urine.
Journal of biological chemistry, april 1950, t. 83.
- 32 - GLAZKO, WOLF, DILL, BRATTON
Biochemical studies on chloramphenicol ; tissue distribution and excretion studies
J.Pharm.exp.therapeutic 1949, 96, n° 4, 445.
- 33 - LAPORTE A.
Auréomycine et chloromycétine.
Acquisitions médicales récentes, 1950, p. 258.
- 34 - GLAZKO, WOLF, WESLEY
Distribution of chloramphenicol and metabolics products between human red cells and plasma
Proc. Soc.Exp.Biol.Med. 1949, 72, n° 3, 602.
- 35 - SMITH, WORREL, LILLIGREN
Enzymatic hydrolysis of chloramphenicol.
Science, 1949, 110, 297.
- 36 - LAPORTE A.
Traitement des maladies typhoïdes par la chloromycétine
Paris-médical, 25 février 1950, n° 8, p. 117.
- 37 - MULLER, DELORE, ROUVES
La chloromycétine dans le traitement des fièvres typhoïdes
Revue médicale de France, nov.-déc. 1949.
- 38 - GALPIN
Chloromycetin in typhoid fever
Brit.med.journ. 1949, 5 novembre.
- 39 - MURGATROYD
Typhoid treated with chloromycetin
Brit.med.J. 1949, 4610, 851.
- 40 - PATEL
Chloromycetin in typhoid fever.
Brit.med.J. 22 octobre 1949.
- 41 - SMITH, WORREL, LILLIGREN
Enzymatic reduction of chloramphenicol
Arch.Biochem. 1949, 24, 216-223

- 42 - René MARAL et Melle BLANDIN
Etude de la circulation du chloramphénicol chez l'homme.
Annales de biologie clinique, 1950, p. 477.
- 43 - CALMAN, MURRAY
Chloramphenicol treatment of the new-born.
Brit.med.J., april 1953, p. 759
- 44 - KNIGHT, SANCHEZ F., SANCHEZ A., SCHULTZ et Mc DERMOTT
Antimicrobial therapy in typhoid fever
Arch.int.med. 1950, 85, 44.
- 45 - RANKIN, GRIMBLE
Treatment of typhoid fever with chloramphenicol
The Lancet, 1950, 6605, p. 615.
- 46 - GAUBERT, BENAZET, MIGEON, SOHIER
Remarques sur le traitement de la fièvre typhoïde d'après
149 cas au cours d'une même épidémie.
S.M.H.P. 1er avril 1955, p. 431.
- 47 - WATSON
In vitro activity of chloramphenicol on Salmonella typhi
J. lab. and clin.med. 1955, 45, 97.
- 48 - LEVADITI
Etude expérimentale de l'activité thérapeutique de la
chloromycétine dans la fièvre typhoïde
Bull.Ac.Nat.Med. 1949, 133, 785.
- 49 - CROSNIER, BESSEIGE, LAIGRET et MEGHE
Salmonelloses et streptomycinothérapie.
Soc.méd.Hôp.Paris 65, 1949, p. 1208-1216.

